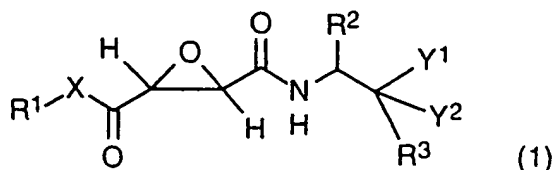




|   |   |  |
|---|---|--|
| <p>(51) 国際特許分類6<br/>C07D 303/48, 405/12, 409/12, A61K 31/335, 31/495, 31/38, 31/415, 31/44 // (C07D 405/12, 213:00, 303:00) (C07D 409/12, 303:00, 333:00) (C07D 405/12, 235:00, 303:00)</p>   | <p>A1</p>   | <p>(11) 国際公開番号 WO99/11640</p> <p>(43) 国際公開日 1999年3月11日(11.03.99)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03983</p> <p>(22) 国際出願日 1998年9月4日(04.09.98)</p> <p>(30) 優先権データ<br/>特願平9/257538 1997年9月4日(04.09.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br/>日本ケミファ株式会社<br/>(NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.)[JP/JP]<br/>〒101-8678 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および</p> <p>(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ)<br/>野村 豊(NOMURA, Yutaka)[JP/JP]<br/>〒278-0011 千葉県野田市三ツ堀832-113 Chiba, (JP)<br/>高橋俊弘(TAKAHASHI, Toshihiro)[JP/JP]<br/>〒341-0003 埼玉県三郷市彦成4丁目1-6-505 Saitama, (JP)<br/>吉野 康(YOSHINO, Yasushi)[JP/JP]<br/>〒274-0072 千葉県船橋市三山9丁目21-7 Chiba, (JP)<br/>西岡浩一郎(NISHIOKA, Koichiro)[JP/JP]<br/>〒344-0065 埼玉県春日部市谷原1-11-4-502 Saitama, (JP)</p>   | <p>(74) 代理人<br/>弁理士 柳川泰男(YANAGAWA, Yasuo)<br/>〒160-0004 東京都新宿区四谷2-14 ミツヤ四谷ビル8階<br/>Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類<br/>国際調査報告書</p> |  |
| <p>(54) Title: EPOXYSUCCINAMIDE DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 エポキシコハク酸アミド誘導体</p> <p>(57) Abstract<br/>Novel epoxysuccinamide derivatives represented by general formula (1) or physiologically acceptable salts thereof, which are useful particularly as remedies for bone diseases and arthritis, wherein R<sup>1</sup> and R<sup>3</sup> are each hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, a heterocyclic group, or alkyl substituted with a heterocyclic group; R<sup>2</sup> is alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, a heterocyclic group, or alkyl substituted with a heterocyclic group; X is -O- or -NR<sup>4</sup>- (wherein R<sup>4</sup> is hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, a heterocyclic group, or alkyl substituted with a heterocyclic group); Y<sup>1</sup> is OR<sup>5</sup>, SR<sup>6</sup> or NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> (wherein R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are each hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, acyl, a heterocyclic group, or alkyl substituted with a heterocyclic group; and R<sup>8</sup> is the same as defined as to R<sup>4</sup>); and Y<sup>2</sup> is hydrogen or alkyl, or alternatively Y<sup>1</sup> and Y<sup>2</sup> may be united to form =O, =S, =N-R<sup>9</sup> or =N-OR<sup>10</sup> (wherein R<sup>9</sup> and R<sup>10</sup> are each the same as defined as to R<sup>4</sup>), with the proviso that the alkyl, aryl and heterocyclic groups defined as to R<sup>5</sup> to R<sup>10</sup> may each have one or more specific substituents and that the groups defined as to R<sup>1</sup> to R<sup>10</sup> and Y<sup>2</sup> are each specified in the number of carbon atoms.</p> <div style="text-align: center;"> <p>(1)</p> </div> |   |  |

本発明は、特に骨疾患及び関節炎の治療薬として有用な下記式(1)で表される新規なエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩：



[R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基、複素環基、又は複素環アルキル基；R<sup>2</sup>は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基、複素環基、又は複素環アルキル基；Xは、-O-又は-NR<sup>4</sup>-（R<sup>4</sup>は、水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基、複素環基、または複素環アルキル基）；Y<sup>1</sup>は、OR<sup>5</sup>、SR<sup>6</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>（R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は、水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アシル基、複素環基、又は複素環アルキル基で、R<sup>8</sup>はR<sup>4</sup>と同じ）；Y<sup>2</sup>は、水素原子、またはアルキル基を表す。Y<sup>1</sup>とY<sup>2</sup>とは、一緒になって=O、=S、=N-R<sup>9</sup>、又は=N-OR<sup>10</sup>（R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>は、R<sup>4</sup>と同じ）を表してもよい。R<sup>5</sup>～R<sup>10</sup>の内のアルキル基、アリール基、複素環基は、一又は二以上の特定の置換基を有していてもよい。但し、R<sup>1</sup>～R<sup>10</sup>、Y<sup>2</sup>が表す基の炭素原子数は特定されている。]

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|    |              |    |           |    |                   |    |            |
|----|--------------|----|-----------|----|-------------------|----|------------|
| AL | アルバニア        | FI | フィンランド    | LK | スリ・ランカ            | SI | スロヴェニア     |
| AM | アルメニア        | FR | フランス      | LR | リベリア              | SK | スロヴァキア     |
| AT | オーストリア       | GA | ガボン       | LS | レソト               | SL | シエラ・レオネ    |
| AU | オーストラリア      | GB | 英国        | LT | リトアニア             | SN | セネガル       |
| AZ | アゼルバイジャン     | GD | グレナダ      | LU | ルクセンブルグ           | SZ | スワジランド     |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE | グルジア      | LV | ラトヴィア             | TD | チャード       |
| BB | バルバドス        | GH | ガーナ       | MC | モナコ               | TG | トーゴ        |
| BE | ベルギー         | GM | ガンビア      | MD | モルドヴァ             | TJ | タジキスタン     |
| BF | ブルキナ・ファソ     | GN | ギニア       | MG | マダガスカル            | TM | トルクメニスタン   |
| BG | ブルガリア        | GW | ギニア・ビサウ   | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 | TR | トルコ        |
| BJ | ベナン          | GR | ギリシャ      | ML | マリ                | TT | トリニダード・トバゴ |
| BR | ブラジル         | HR | クロアチア     | MN | モンゴル              | UA | ウクライナ      |
| BY | ベラルーシ        | HU | ハンガリー     | MR | モーリタニア            | UG | ウガンダ       |
| CA | カナダ          | ID | インドネシア    | MW | マラウイ              | US | 米国         |
| CF | 中央アフリカ       | IE | アイルランド    | MX | メキシコ              | UZ | ウズベキスタン    |
| CG | コンゴ          | IL | イスラエル     | NE | ニジェール             | VN | ヴェトナム      |
| CH | スイス          | IN | インド       | NL | オランダ              | YU | ユーゴスラビア    |
| CI | コートジボアール     | IS | アイスランド    | NO | ノルウェー             | ZW | ジンバブエ      |
| CM | カメルーン        | IT | イタリア      | NZ | ニュージーランド          |    |            |
| CN | 中国           | JP | 日本        | PL | ポーランド             |    |            |
| CU | キューバ         | KE | ケニア       | PT | ポルトガル             |    |            |
| CY | キプロス         | KG | キルギスタン    | RO | ルーマニア             |    |            |
| CZ | チェコ          | KP | 北朝鮮       | RU | ロシア               |    |            |
| DE | ドイツ          | KR | 韓国        | SD | スーダン              |    |            |
| DK | デンマーク        | KZ | カザフスタン    | SE | スウェーデン            |    |            |
| EE | エストニア        | LC | セントルシア    | SG | シンガポール            |    |            |
| ES | スペイン         | LI | リヒテンシュタイン |    |                   |    |            |

27号、特開平2-218610号各公報)。

また、特開平8-41043号公報及び特開平8-104684号公報には、それぞれ特定の化学構造を持つエポキシコハク酸アミド誘導体が骨疾患の治療に有効であることが記載されている。さらに、WO96/30354号公報にも、新規なエポキシコハク酸アミド誘導体の骨疾患治療剤としての利用が記載されている。

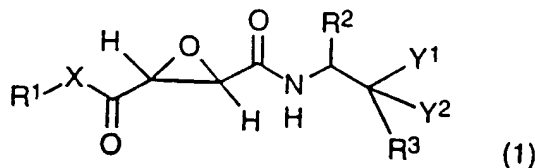
従って、本発明は、骨粗鬆症、悪性高カルシウム血症、骨パジェット病等の骨疾患の予防または治療に有用な新規なエポキシコハク酸アミド誘導体、およびそれらの目的の薬剤を提供することを目的とする。

また、本発明は、カテプシンB及びLなどのシステインプロテアーゼ活性の異常亢進を伴う変形性関節症や慢性関節リウマチの治療に有用な化合物および薬剤を提供することをも目的とする。

本発明は更に、カテプシンB及びLが関与する筋ジストロフィーや筋萎縮症などの疾患の治療剤として有用な化合物を提供することもその目的とする。

#### [発明の開示]

本発明者は、上記の課題の解決のために鋭意研究した結果、下記式(1)で表わされる新規なエポキシコハク酸アミド誘導体、またはその生理学的に許容される塩が、カテプシンLとBに対する優れた阻害作用を示すと共に、強力な骨吸収抑制作用と閉経後骨粗鬆症モデルに対する有効性を示し、さらに慢性関節リウマチモデルに対する有効性を示すことを見出した。



[上記の式においてR<sup>1</sup>は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が2～10のアルケニル基、炭素原子数が2～10のアルキニル基、

## 明細書

## エポキシコハク酸アミド誘導体

## 〔技術分野〕

本発明は、新規なエポキシコハク酸アミド誘導体、およびそのエポキシコハク酸アミド誘導体を用いた骨疾患および関節炎の治療薬に関する。

## 〔背景技術〕

骨組織は破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成を繰り返しており、このバランスの上に骨の構造および量が保持されている。しかし、骨吸収が優位な状態が長期間続くと骨粗鬆症などの骨疾患を発症する。また悪性高カルシウム血症及び骨パジェット病も骨吸収の異常亢進を伴う疾患と考えられている。

破骨細胞による骨吸収は、ミネラルの溶解（脱灰）と骨基質の分解のステップに分けることができ、骨基質の分解はリソソーム酵素により起こると考えられている。最近の研究では、リソソーム酵素の中で中心的に働いているものは、システインプロテアーゼであるカテプシンLや、カテプシンL類似の酵素であるカテプシンKといわれている（掛川、勝沼、*Molecular Medicine*, 30 (10), 1310-1318 (1993)、手塚ほか、*J. Biol. Chem.*, 269, 106-1109 (1994)、乾ほか、*J. Biol. Chem.*, 272, 8109 (1997)）。また、システインプロテアーゼ阻害剤が骨吸収を抑制することが報告されている（J. M. Delaisse ほか、*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 125, 441-447 (1984)）。そこで、カテプシンLをはじめとするシステインプロテアーゼを阻害する化合物は、骨粗鬆症などの骨疾患の治療に有望であると考えられている。

特公昭61-55509号公報は、チオール基がその活性の発現に関与する蛋白分解酵素の活性を阻害する化合物として、エポキシコハク酸誘導体（エポキシスクシナム酸化合物）を開示している。そして、いくつかのエポキシコハク酸誘導体を骨疾患の治療に用いることが既に提案されている（特開昭63-2841

素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数2～20のアシル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基であり、そして $R^8$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である) ;そして $Y^2$ は、水素原子または炭素原子数が1～10のアルキル基である ;あるいは $Y^1$ と $Y^2$ とは一緒になって、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R^9$  ( $R^9$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である) 、あるいは $=N-OR^{10}$  ( $R^{10}$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である) を表してもよい ;なお、上記 $R^5 \sim R^{10}$ のアルキル基はいずれも、ヒドロキシル基、アミノ基、炭素原子数が1～6のアルキルアミノ基、合計炭素原子数が2～12のジアルキルアミノ基、炭素原子数が1～6のアルコキシ基、カルボキシル基、炭素原子数が2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素原子数が2～7のアルキルアミノカルボニル基、合計炭素原子数が3～13のジアルキルアミノカルボニル基、およびグアニジノ基からなる群より選ばれる一もしくは二以上の置換基を有していてもよく、また上記の $R^1 \sim R^{10}$ の各アリール基及び各複素環基は、炭素原子数が1～6のアルキル基、ヒドロキシル基、アミノ基、炭素原子数が1～6のアルキルアミノ基、合計炭素原子数が2～12のジアルキルアミノ基、炭素原子数が1～6の

炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基であり； $R^2$ は、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が2～10のアルケニル基、炭素原子数が2～10のアルキニル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基であり； $R^3$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が2～10のアルケニル基、炭素原子数が2～10のアルキニル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基であり； $X$ は、 $-O-$ または $-NR^4-$ （ $R^4$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である）であり； $Y^1$ は、 $OR^5$ （ $R^5$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数2～20のアシル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である）、 $SR^6$ （ $R^6$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数2～20のアシル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である）、 $NR^7R^8$ （ $R^7$ は、水素原子、炭

を有効成分として含む関節炎の治療薬。

[発明を実施するための最良の形態]

本発明の式(1)で表わされるエポキシコハク酸アミド誘導体について更に詳しく説明する。

式(1)において、 $R^1$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基(好ましくは炭素原子数が1～6のアルキル基であって、直鎖状であっても、分岐状であっても、また環状であってもよい。例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル)、炭素原子数が2～10のアルケニル基(好ましくは炭素原子数が2～6のアルケニル基で、直鎖状であっても、分岐状であっても、また環状であってもよい。例、ビニル、2-メチル-1-プロペニル、2-シクロヘキセニル)、炭素原子数が2～10のアルキニル基(好ましくは炭素原子数が2～6のアルキニル基であって、直鎖状であっても、分岐状であってもよい。例、2-プロピニル、3-ブチニル)、炭素原子数が6～20のアリール基(例、フェニル、ナフチル)、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基(例、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル)、炭素原子数が3～12の複素環基(例、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、フリル、チエニル)、又は炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基(例、フルフリル、2-テニル、2-(3-ピリジル)エチル)である。

$R^2$ は、炭素原子数が1～10のアルキル基(好ましくは炭素原子数が1～6のアルキル基であって、直鎖状であっても、分岐状であっても、また環状であってもよい。例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル)、炭素原子数が2～10のアルケニル基(好ましくは炭素原子数が2～6のアルケニル基であり、直鎖状であっても、分岐状であってもよい。例、ビニル、2-メチル-1-プロペニル、2-シクロヘキセニル)、炭素原子数が2～10

アルコキシ基、ハロゲン原子、炭素原子数が1～6のハロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、炭素原子数が2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素原子数が2～7のアルキルアミノカルボニル基、合計炭素原子数が3～13のジアルキルアミノカルボニル基、アミジノ基、及びグアニジノ基からなる群より選ばれる一もしくは二以上の置換基を有していてもよい]。

従って、上記式(1)の新規なエポキシコハク酸アミド誘導体、またはその生理学的に許容される塩は、骨疾患および関節炎の予防または治療に有用である。

次に本発明の好ましい態様を記載する。

1) 式(1)の $R^1$ が、水素原子または炭素原子数が1～6のアルキル基である。

2) 式(1)の $R^2$ が、炭素原子数が1～6のアルキル基、フェニル基、もしくはベンジル基である。

3) 式(1)の $R^3$ が水素原子または炭素原子数が6～20のアリール基である。

4) 式(1)のXが、 $-O-$ である。

5) 式(1)の $Y^1$ が、ヒドロキシル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、アセトキシ基、もしくは炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基からなるアラルキルオキシ基である。

6) 式(1)の $R^2$ がイソブチル基またはイソプロピル基であり、 $R^3$ が水素原子であり、 $Y^1$ が $OR^5$  ( $R^5$ は前記記載と同じ)であり、そして $Y^2$ が水素原子である。

7) 式(1)の $R^2$ がイソブチル基またはイソプロピル基であり、 $R^3$ が炭素原子数が6～20のアリール基であり、 $Y^1$ が $OR^5$  ( $R^5$ は前記記載と同じ)であり、そして $Y^2$ が水素原子である。

8) 式(1)の $Y^1$ と $Y^2$ とが一緒になって、 $=O$ を形成している。

9) 生理学的に許容できる塩がアルカリ金属塩である。

10) 式(1)のエポキシコハク酸アミドまたはその生理学的に許容できる塩を有効成分として含む骨疾患の治療薬。

11) 式(1)のエポキシコハク酸アミドまたはその生理学的に許容できる塩



1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である)であり、これらのアルキル基、アリール基、アラルキル基、及び複素環アルキル基の炭素原子数の好ましい範囲および具体例は、上記の $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ の場合と同様である。

$Y^1$ は、 $OR^5$  ( $R^5$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が2～20のアシル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である)、 $SR^6$  ( $R^6$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数2～20のアシル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である)、 $NR^7R^8$

( $R^7$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数2～20のアシル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基であり、そして $R^8$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である)であって、これらのアルキル基、アリール基、アラルキル基、及び複素環アルキル基の炭素原子数の好ましい範囲および具体例は、上記の $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ の場合と同様である。

$Y^2$ は、水素原子、または炭素原子数が1～10のアルキル基(好ましくは炭素原子数が1～6のアルキル基であって、直鎖状であっても、分岐状、また環状であってもよい。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル)で

のアルキニル基（好ましくは炭素原子数が2～6のアルキニル基であって、直鎖状であって、分岐状であってよい。例、2-プロピニル、3-ブチニル）、炭素原子数が6～20のアリール基（例、フェニル、ナフチル）、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基（例、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル）、炭素原子数が3～12の複素環基（例、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、フリル、チエニル）、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基（例、3-インドリルメチル、2-ピリジルメチル）である。

$R^3$  は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基（好ましくは炭素原子数が1～6のアルキル基であって、直鎖状であって、分岐状、また環状であってよい。例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル）、炭素原子数が2～10のアルケニル基（好ましくは炭素原子数が2～6のアルケニル基であり、直鎖状であって、分岐状であって、また環状であってよい。例、ビニル、2-メチル-1-プロペニル、2-シクロヘキセニル）、炭素原子数が2～10のアルキニル基（好ましくは炭素原子数が2～6のアルキニル基であり、直鎖状であって、分岐状であってよい。例、2-プロピニル、3-ブチニル）、炭素原子数が6～20のアリール基（例、フェニル、ナフチル）、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基（例、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル）、炭素原子数が3～12の複素環基（例、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、フリル、チエニル）、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基（例、3-インドリルメチル、2-ピリジルメチル）である。

Xは、-O-または-NR<sup>4</sup>-（R<sup>4</sup> は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が

例、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソブチルアミノ)、合計炭素原子数が2~12のジアルキルアミノ基(例、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ)、炭素原子数が1~6のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ)、カルボキシル基、炭素原子数が2~7のアルコシカルボニル基(例、エトキシカルボニル)、カルバモイル基、炭素原子数が2~7のアルキルアミノカルボニル基(例、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル)、合計炭素原子数が3~13のジアルキルアミノカルボニル基(ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノカルボニル、ピペラジノカルボニル)、およびグアニジノ基からなる群より選ばれる一もしくは二以上の置換基を有しているもよい。

また、 $R^1 \sim R^{10}$ のアリール基及び複素環基はそれぞれ、炭素原子数が1~6のアルキル基(例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル)、ヒドロキシル基、アミノ基、炭素原子数が1~6のアルキルアミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ)、合計炭素原子数が2~12のジアルキルアミノ基(例、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ)、炭素原子数が1~6のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素)、ハロアルキル基(例、トリフルオロメチル)、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、炭素原子数が2~7のアルコシカルボニル基(例、エトキシカルボニル)、カルバモイル基、炭素原子数が2~7のアルキルアミノカルボニル基(例、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル)、合計炭素原子数が3~13のジアルキルアミノカルボニル基(例、ジメチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノカルボニル)、アミジノ基、およびグアニジノ基からなる群より選ばれる一もしくは二以上の置換基を有しているもよい。

前記式(1)に含まれるオキシラン環の二つの炭素は、共に不斉炭素原子である。そして、式(1)は、オキシラン環に結合した二つのカルボニル基がトランス型であることを示す。すなわち、本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体は、下記の(T1)または(T2)に示される光学異性体のいずれかのもの、あるい

ある。

式(1)において、 $Y^1$ と $Y^2$ とは一緒になって、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R^9$   
 ( $R^9$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である)、あるいは $=N-OR^{10}$  ( $R^{10}$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である)を表わしてもよい。これらのアルキル基、アリール基、アラルキル基、及び複素環アルキル基の炭素原子数の好ましい範囲および具体例は、上記の $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ の場合と同様である。

式(1)で表されるエポキシコハク酸アミド誘導体またその生理学的に許容できる塩の中で特に好ましいのは、以下の二例である。

1)  $R^2$ がイソブチル基またはイソプロピル基であり、 $R^3$ が水素原子であり、 $Y^1$ が $OR^5$  ( $R^5$ は前記記載と同じ)であり、 $Y^2$ が水素原子であるエポキシコハク酸アミド誘導体またその生理学的に許容できる塩である。 $R^5$ が表すアルキル基、アリール基、アラルキル基、及び複素環アルキル基の炭素原子数の好ましい範囲および具体例は、上記の $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ の場合と同様である。

2)  $R^2$ がイソブチル基またはイソプロピル基であり、 $R^3$ が炭素原子数が6～20のアリール基であり、 $Y^1$ が $OR^5$  ( $R^5$ は前記記載と同じ)であり、 $Y^2$ が水素原子であるエポキシコハク酸アミド誘導体またその生理学的に許容できる塩である。 $R^5$ の表すアルキル基、アリール基、アラルキル基、及び複素環アルキル基の炭素原子数の好ましい範囲および具体例は、上記の $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ の場合と同様である。

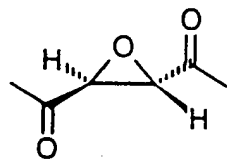
前記の式(1)の $Y^1$ もしくは $Y^2$ において、 $R^5 \sim R^{10}$ のアルキル基はそれぞれ、ヒドロキシル基、アミノ基、炭素原子数が1～6のアルキルアミノ基(

|    |    |     |    |   |                         |    |
|----|----|-----|----|---|-------------------------|----|
| 9  | Et | sBu | Ph | O | OH                      | H  |
| 10 | Et | Ph  | Ph | O | OH                      | H  |
| 11 | Et | iBu | Ph | O | OMe                     | H  |
| 12 | Et | iBu | Ph | O | OEt                     | H  |
| 13 | Et | iBu | H  | O | OH                      | H  |
| 14 | Et | iBu | Me | O | OH                      | Me |
| 15 | Et | iBu | Ph | O | =O (Y <sup>2</sup> と共に) |    |
| 16 | Et | iPr | Ph | O | =O (Y <sup>2</sup> と共に) |    |
| 17 | Et | iPr | Ph | O | =S (Y <sup>2</sup> と共に) |    |
| 18 | H  | sBu | Ph | O | OH                      | H  |
| 19 | H  | Ph  | Ph | O | OH                      | H  |
| 20 | H  | iBu | Ph | O | OMe                     | H  |
| 21 | H  | iBu | H  | O | OH                      | H  |

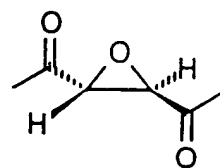
第1-2表

| 化合物番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | X | Y <sup>1</sup>                  | Y <sup>2</sup> |
|-------|----------------|----------------|----------------|---|---------------------------------|----------------|
| 22    | Et             | iBu            | Ph             | O | アセトキシ                           | H              |
| 23    | Et             | iBu            | Ph             | O | ベンゾイルオキシ                        | H              |
| 24    | iPr            | iBu            | Ph             | O | OMe                             | H              |
| 25    | Bn             | iBu            | Ph             | O | OMe                             | H              |
| 26    | Et             | iBu            | Ph             | O | ベンジルオキシ                         | H              |
| 27    | Et             | iBu            | H              | O | ベンジルオキシ                         | H              |
| 28    | Et             | iBu            | H              | O | 4' -クロロベンジルオキシ                  | H              |
| 29    | Et             | iBu            | H              | O | 2' -メチルベンジルオキシ                  | H              |
| 30    | Et             | iBu            | H              | O | 3' , 4' , 5' -<br>トリメトキシベンジルオキシ | H              |

はこれらの混合物である。



(T1)



(T2)

本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体の具体例を、下記の第1表（第1-1表、第1-2表、第1-3表、そして第1-4表）に示す。第1-1表、第1-2表、第1-3表、そして第1-4表における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y^1$ および $Y^2$ は、それぞれ前記の式(1)に示した記号に相当する。また、下記の各表において、各記号はそれぞれ下記の基を表わす。

H：水素、Me：メチル、Et：エチル、Ph：フェニル、Bn：ベンジル、iPr：イソプロピル、iBu：イソブチル、sBu：sec-ブチル、tBu：tert-ブチル、cHex：シクロヘキシル、4-MePh：4-メチルフェニル、4-ClPh：4-クロロフェニル、4-tBuPh：4-tert-ブチルフェニル、4'-HOBn：4'-ヒドロキシベンジル

第1-1表

| 化合物番号 | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$  | $X$ | $Y^1$ | $Y^2$ |
|-------|-------|-------|--------|-----|-------|-------|
| 1     | Et    | iBu   | Ph     | O   | OH    | H     |
| 2     | H     | iBu   | Ph     | O   | OH    | H     |
| 3     | iPr   | iBu   | Ph     | O   | OH    | H     |
| 4     | Et    | iBu   | Ph     | NH  | OH    | H     |
| 5     | Ph    | iBu   | Ph     | NMe | OH    | H     |
| 6     | Et    | iBu   | 4-MePh | O   | OH    | H     |
| 7     | Et    | iBu   | 4-ClPh | O   | OH    | H     |
| 8     | Et    | iBu   | iPr    | O   | OH    | H     |

|    |   |      |   |   |                        |   |
|----|---|------|---|---|------------------------|---|
| 51 | H | i Bu | H | O | (4-グアニジノ<br>ブチル) オキシ   | H |
| 52 | H | i Bu | H | O | (2-エチルアミノ<br>エチル) オキシ  | H |
| 53 | H | i Bu | H | O | (2-ジエチルアミノ<br>エチル) オキシ | H |

第1-4表

| 化合物番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | X | Y <sup>1</sup>          | Y <sup>2</sup> |
|-------|----------------|----------------|----------------|---|-------------------------|----------------|
| 54    | Et             | i Bu           | cHex           | O | OH                      | H              |
| 55    | Et             | i Bu           | cHex           | O | OMe                     | H              |
| 56    | Et             | i Bu           | H              | O | 2'-メチルベンジル<br>オキシ       | H              |
| 57    | Et             | i Bu           | H              | O | 2', 6'-ジメチル<br>ベンジルオキシ  | H              |
| 58    | Et             | i Bu           | H              | O | 4'-イソプロピル<br>ベンジルオキシ    | H              |
| 59    | Et             | i Bu           | H              | O | 2'-クロロベンジル<br>オキシ       | H              |
| 60    | Et             | i Bu           | H              | O | 4'-トリフルオロ<br>メチルベンジルオキシ | H              |
| 61    | Et             | i Bu           | H              | O | 4'-シアノベンジル<br>オキシ       | H              |
| 62    | Et             | i Bu           | H              | O | 3'-アミノベンジル<br>オキシ       | H              |
| 63    | Et             | i Bu           | H              | O | (3-ピリジル) メトキシ           | H              |

|    |    |     |   |   |                          |   |
|----|----|-----|---|---|--------------------------|---|
| 31 | Et | iPr | H | O | 2'-クロロベンジルオキシ            | H |
| 32 | Et | iPr | H | O | 4'-メチルベンジルオキシ            | H |
| 33 | Et | iBu | H | O | 4'-アミジノベンジルオキシ           | H |
| 34 | Et | iBu | H | O | 4'-グアジニノ<br>ベンジルオキシ      | H |
| 35 | Et | iBu | H | O | カルボキシメトキシ                | H |
| 36 | Et | iBu | H | O | (2-エトキシカルボニル<br>エチル) オキシ | H |
| 37 | Et | iBu | H | O | (1-ピペラジニルカルボニル)<br>メトキシ  | H |
| 38 | Et | iBu | H | O | イソブチルアミノ                 |   |

第1-3表

| 化合物番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | X | Y <sup>1</sup> | Y <sup>2</sup> |
|-------|----------------|----------------|----------------|---|----------------|----------------|
| 39    | Et             | iBu            | H              | O | ジエチルアミノ        | H              |
| 40    | Et             | iBu            | H              | O | ベンジルアミノ        | H              |
| 41    | Et             | iBu            | H              | O | ベンゾイルアミノ       | H              |
| 42    | Et             | iBu            | H              | O | ベンジルカルボニルアミノ   | H              |
| 43    | Et             | iBu            | H              | O | イソブトキシ         | H              |
| 44    | Et             | Bn             | H              | O | ベンジルオキシ        | H              |
| 45    | Et             | Bn             | H              | O | イソブトキシ         | H              |
| 46    | Et             | 4'-HOBn        | H              | O | ベンジルオキシ        | H              |
| 47    | Et             | iBu            | H              | O | ジフェニルメトキシ      | H              |
| 48    | H              | iBu            | Ph             | O | ベンジルオキシ        | H              |
| 49    | H              | Bn             | H              | O | ベンジルオキシ        | H              |
| 50    | H              | iBu            | H              | O | ベンジルオキシ        | H              |

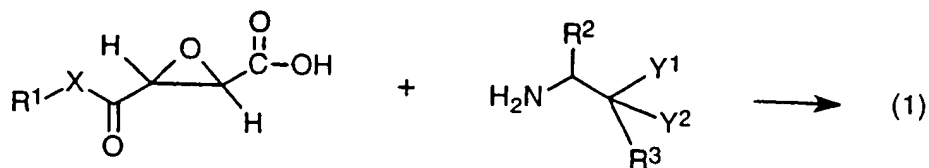


|    |     |       |   |   |                     |   |
|----|-----|-------|---|---|---------------------|---|
| 87 | H   | i B u | H | O | イソブトキシ              | H |
| 88 | E t | i P r | H | O | イソブトキシ              | H |
| 89 | E t | s B u | H | O | イソブトキシ              | H |
| 90 | E t | i P r | H | O | ベンジルオキシ             | H |
| 91 | E t | B n   | H | O | ベンジルオキシ             | H |
| 92 | E t | i B u | H | O | 2-メチルプロピオニル<br>アミノ  | H |
| 93 | E t | i B u | H | O | ヘキサノイルアミノ           | H |
| 94 | E t | i B u | H | O | N-ベンジル-N-メチル<br>アミノ | H |
| 95 | E t | i B u | H | O | N-ヘキシル-N-メチル<br>アミノ | H |

本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体は、生理学的に許容可能な塩として用いてもよい。例えば、R<sup>1</sup>が水素原子で、XがーOーの場合における、アルカリ金属（例、ナトリウム、カリウム）との塩、アルカリ土類金属（例、カルシウム）との塩、有機アミン（例、トリエチルアミン、ピリジン）との塩を挙げることができる。

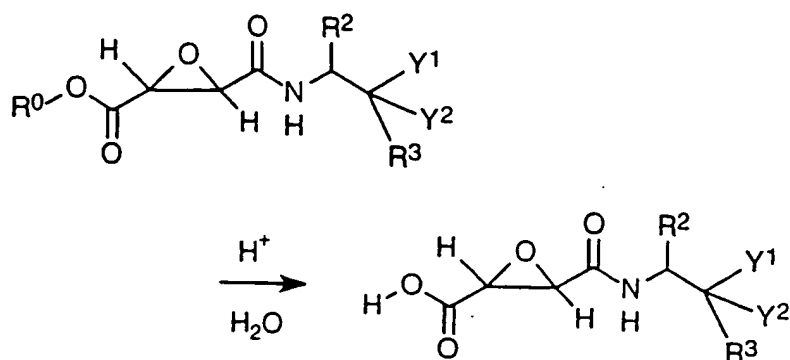
次に本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体の製造方法について説明する。本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体は、公知の物質から、アミド結合の生成反応、エステル反応、あるいは加水分解反応を利用して製造することができる。下記に、それぞれの反応の反応式を示す。

#### 1) アミド結合の生成



|    |         |     |   |   |                                |   |
|----|---------|-----|---|---|--------------------------------|---|
| 64 | Et      | iBu | H | O | (3-チエニル) メトキシ                  | H |
| 65 | Et      | iBu | H | O | (2-ベンゾイミダゾリル)<br>メトキシ          | H |
| 66 | Et      | iBu | H | O | (1-ナフチル) メトキシ                  | H |
| 67 | Et      | iBu | H | O | 2-ナフチルオキシ                      | H |
| 68 | Et      | iBu | H | O | フェノキシ                          | H |
| 69 | Et      | iBu | H | O | 2-フェニルエトキシ                     | H |
| 70 | Et      | iBu | H | O | 3-フェニルプロポキシ                    | H |
| 71 | Et      | iBu | H | O | エトキシ                           | H |
| 72 | Et      | iBu | H | O | (3-メチルブチル) オキシ                 | H |
| 73 | Et      | iBu | H | O | ヘキシルオキシ                        | H |
| 74 | Et      | iBu | H | O | シクロプロピルメトキシ                    | H |
| 75 | Et      | iBu | H | O | シクロヘキシルメトキシ                    | H |
| 76 | Et      | iBu | H | O | (2-メチル-2-<br>プロペニル) オキシ        | H |
| 77 | Et      | iBu | H | O | (3-メチル-2-<br>ブテニル) オキシ         | H |
| 78 | Et      | iBu | H | O | 2-メトキシエトキシ                     | H |
| 79 | Et      | iBu | H | O | (ジメチルカルバモイル)<br>メトキシ           | H |
| 80 | Et      | iBu | H | O | 3-(4-ベンジル-1-ヒ°<br>ペラジニル) プロポキシ | H |
| 81 | Et      | iBu | H | O | 4-ジエチルアミノブチル<br>オキシ            | H |
| 82 | iPr     | iBu | H | O | イソブトキシ                         | H |
| 83 | tBu     | iBu | H | O | イソブトキシ                         | H |
| 84 | cHex    | iBu | H | O | イソブトキシ                         | H |
| 85 | Ph      | iBu | H | O | イソブトキシ                         | H |
| 86 | 4-tBuPh | iBu | H | O | イソブトキシ                         | H |

5) 加水分解反応 ( $X = -O-$ で、かつ  $R^1$  が水素原子の場合)



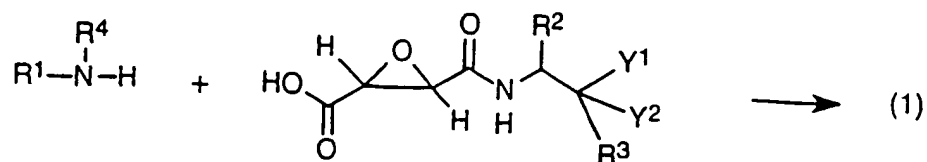
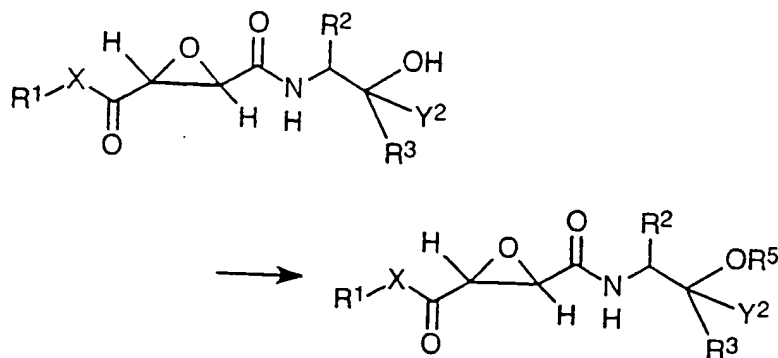
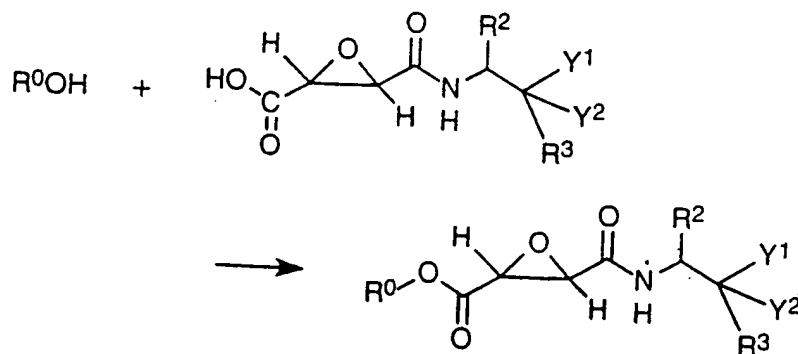
(上記の反応式で、 $R^0$ は、 $R^1$ と同一である、但し水素原子は含まない。)

なお、上記の各反応の実施に際しては、必要に応じて、例えば、 $R^1$ 及び/又は  $Y^1$ などの基を公知の保護基で保護することもできる。

なお、本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体の製造に際しては、特公昭61-55509号公報、特開昭52-31024号公報、特開平8-41043号公報、特開平8-104684号公報、WO96/30354号公報に記載のエポキシコハク酸誘導体の合成方法を参考にすることができる。また、本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体の具体的な製造条件については、後述する多数の実施例に代表的な製造条件の記載が示されている。

本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体の投与方法は、経口投与でも非経口投与でもよい。経口投与剤の剤型としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤およびシロップ剤が挙げられる。非経口投与の方法としては、粘膜投与、体表投与、血管投与および組織内投与がある。粘膜投与の場合は、点眼剤、吸入剤、噴霧剤あるいは座剤として使用する。体表投与の場合は、軟膏剤として使用する。血管投与および組織内投与の場合は、注射剤として使用する。

上記経口投与剤の製造は、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素や希釈剤を用いて行なうことができる。賦形剤としては、ブドウ糖や乳糖が一般に使用される。崩壊剤の例には、澱粉およびカルボキシメチルセルロースカルシウムが含まれる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクが挙げられる。結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンおよびポリビ

2) アミド結合の生成 ( $X = -NR^4-$  の場合)3) エステル反応 ( $R^5$  が、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基、複素環カルボニル基、もしくは複素環アルキルカルボニル基である場合)4) エステル反応 ( $X = -O-$  で、かつ  $R^1$  が水素原子以外の基の場合)

(上記の反応式で、 $R^0$  は、 $R^1$  と同一である、但し、水素原子は含まず)

内障（カルパインが関与）、アレルギー疾患（チオールプロテアーゼが関与）、劇症肝炎（カルパインが関与）、乳癌、前立腺癌や前立腺肥大症（カルパインが関与）、癌の増殖や転移（カテプシンB、カルパインが関与）あるいは血小板の凝集（カルパインが関与）がある（特開平6-239835号公報参照）。従って、本発明のエポキシコハク酸誘アミド誘導体は、これらの疾患の治療剤および予防薬として有効である。

従って、本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体およびその生理学的に許容できる塩は、上記の各種の疾患の予防薬あるいは治療薬としても有用であることが期待できる。本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体およびその生理学的に許容できる塩は、特に、骨粗鬆症、悪性高カルシウム血症や骨パジェット病のような骨疾患並びに、慢性関節リウマチや変形性関節症のような関節炎の予防または治療薬として有用である。

次に、本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体（もしくはその塩）の製造実験例と薬理試験例を記載する。なお、各例に記載の「化合物番号」は、絶対配置に関する以外は、前記の第1表に記載の化合物番号に対応している。

[実施例1a]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - [α - (R) - ヒドロキシベンジル] - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル（化合物番号1）

(2S, 3S) - 3 - エトキシカルボニルオキシラン - 2 - カルボン酸（696mg, 4.34ミリモル）の酢酸エチル（15mL）溶液にN-ヒドロキシコハク酸イミド（550mg, 4.78ミリモル）、続いて氷冷下に1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（986mg, 4.78ミリモル）を加えた。混合液を5℃で1時間攪拌した後、(1R, 2S) - 2-アミノ-4-メチル-1-フェニル-1-ペンタノール（1.01g, 5.23ミリモル）を加え、室温で一晩攪拌した。生成した不溶物を濾別し、濾液を2N塩酸、水、飽和重曹水及び飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1）で精製し、標題化合物を白色結晶として得た（1.29g,

ニルアルコールが用いられる。非経口投与製剤も通常の方法で製造できる。例えば、注射剤の場合、通常の注射用蒸留水、生理食塩水あるいはリンゲル液を用いればよい。

本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体の投与量は、通常成人において、注射剤で一日0.01乃至100mg、経口投与で一日0.1乃至1gである。もちろん、投与量は、年齢、人種、症状などに応じて増減する。

#### [産業上の利用可能性]

本発明にかかるエポキシコハク酸アミド誘導体は、システインプロテアーゼ阻害作用を有する化合物である。システインプロテアーゼには、カテプシンL、B、K、およびカルパインなどが含まれる。従って、本発明のエポキシコハク酸誘導体およびその生理学的に許容できる塩は、これらのプロテアーゼが関与する疾患に対して、薬理作用が期待できる。

すなわち、カテプシンL及びKが関与する疾患には、骨粗鬆症、悪性高カルシウム血症や骨パジェット病のような骨疾患が含まれる。従って、本発明のエポキシコハク酸誘導体およびその生理学的に許容できる塩は、これらの骨疾患の予防薬あるいは治療薬として有用である。

また、カテプシンL、Bは、関節炎における関節破壊に関与し、これらの阻害剤はラット関節炎モデルにおいて、関節破壊を抑制することが報告されている

(*Arthritis Rheum.*, 37, 236 (1994))。また、カテプシンKの阻害剤についても、ラット関節炎モデルにおいて、同様な効果が報告されている(*J. Bone Miner. Res.*, 11, 246 (1996))。従って、本発明のエポキシコハク酸誘導体およびその生理学的に許容できる塩は、慢性関節リウマチ及び変形性関節症に対しても有用である。

本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体は、カテプシンB阻害剤としても優れた作用を示す。カテプシンBなどのシステインプロテアーゼが関与する疾患としては、筋ジストロフィーや筋萎縮症(カテプシンB、カルパインが関与)、アルツハイマー病(カルパインが関与)、神経細胞の脱髄によって起こるとされる疾患、例えば多発性硬化症や末端神経のニューロパシー(カルパインが関与)、白

- 3. 26 (1H, d, J = 2 Hz)
- 3. 66 (1H, d, J = 2 Hz)
- 4. 2~4. 4 (2H, m)
- 4. 76 (1H, t, J = 4 Hz)
- 5. 87 (1H, brd, J = 9 Hz)
- 7. 2~7. 4 (5H, m)

[実施例 2]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - [α - (R) - ヒドロキシベンジル] - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 (化合物番号 2)

実施例 1 a で得られた (2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - [α - (R) - ヒドロキシベンジル] - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (558 mg, 1. 66 ミリモル) のエタノール (4 mL) 溶液に、氷冷下、0. 5 N 水酸化カリウム / エタノール溶液 (4. 0 mL, 2. 0 ミリモル) を滴下した。室温で 4 時間攪拌後、反応混合物に水 (40 mL) および 2 N 塩酸 (約 2 mL) を加えて、pH 1~2 に酸性化し、酢酸エチルにて 3 回抽出した。抽出液を合せて水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去後、標題化合物を白色非晶質体として得た (490 mg, 収率 96%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> / CD<sub>3</sub>OD = 1 / 1) δ :

- 0. 77 (3H, d, J = 6 Hz)
- 0. 86 (3H, d, J = 6 Hz)
- 1. 2~1. 6 (3H, m)
- 3. 38 (1H, d, J = 1 Hz)
- 3. 58 (1H, d, J = 1 Hz)
- 4. 22 (1H, m)
- 4. 75 (1H, d, J = 4 Hz)
- 7. 2~7. 5 (5H, m)

[実施例 3]

収率 89%)。

mp : 117.5 ~ 118.5 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.77 (3H, d, J = 6 Hz)  
 0.83 (3H, d, J = 7 Hz)  
 1.1 ~ 1.5 (3H, m)  
 1.31 (3H, t, J = 7 Hz)  
 3.24 (1H, br s)  
 3.37 (1H, d, J = 2 Hz)  
 3.68 (1H, d, J = 2 Hz)  
 4.2 ~ 4.3 (3H, m)  
 4.85 (1H, br)  
 6.19 (1H, br d, J = 9 Hz)  
 7.2 ~ 7.4 (5H, m)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3540, 3280, 2960, 1750,  
 1665, 1565, 1550, 1280, 1270, 1205,  
 1025, 705.

[実施例 1b]

(2R, 3R) - 3 - [ [1 - (S) - [α - (R) - ヒドロキシベンジル]  
 - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化  
 合物番号 1)

実施例 1a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.86 (3H, d, J = 6 Hz)  
 0.89 (3H, d, J = 7 Hz)  
 1.2 ~ 1.4 (2H, m)  
 1.32 (3H, t, J = 7 Hz)  
 1.54 (1H, m)  
 2.87 (1H, d, J = 4 Hz)



- 2. 41 (1H, d,  $J = 4 \text{ Hz}$ )
- 3. 39 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 3. 70 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 4. 18~4. 30 (2H, m)
- 5. 09 (1H, t,  $J = 4 \text{ Hz}$ )
- 5. 23 (1H, dd,  $J = 9, 4 \text{ Hz}$ )
- 6. 90 (1H, brd,  $J = 9 \text{ Hz}$ )
- 6. 95~7. 06 (5H, m)
- 7. 19~7. 28 (5H, m)

## [実施例5]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - [ $\alpha$  - (R) - メトキシベンジル] - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号11)

(2S, 3S) - 3 - エトキシカルボニルオキシラン - 2 - カルボン酸と 1 - (S) - [ $\alpha$  - (R) - メトキシベンジル] - 3 - メチルブチルアミン (その製造法は後述の参考例2に記載する) とを用い、実施例1aに記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

mp : 108~109°C

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

- 0. 73 (3H, d,  $J = 6 \text{ Hz}$ )
- 0. 82 (3H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ )
- 1. 15 (1H, m)
- 1. 32 (3H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ )
- 1. 28~1. 40 (2H, m)
- 3. 31 (3H, s)
- 3. 34 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 3. 69 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 4. 16~4. 34 (4H, m)
- 6. 12 (1H, brd,  $J = 10 \text{ Hz}$ )

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - [ $\alpha$  - (R) - ヒドロキシベンジル] - 2 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号9)

(2S, 3S) - 3 - エトキシカルボニルオキシラン - 2 - カルボン酸と (1R, 2S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 - ペンタノール (その製造法は後述の参考例1に記載する) とを用い、実施例1aに記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 0.85 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )
- 0.9~1.0 (1H, m)
- 0.99 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ )
- 1.31 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )
- 1.4~1.6 (2H, m)
- 2.61 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ )
- 3.35 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )
- 3.64 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )
- 4.16 (1H, ddd,  $J=10, 7, 5\text{Hz}$ )
- 4.19~4.32 (2H, m)
- 4.93 (1H, dd,  $J=5, 4\text{Hz}$ )
- 5.90 (1H, brd,  $J=10\text{Hz}$ )
- 7.28~7.40 (5H, m)

[実施例4]

(2S, 3S) - 3 - [ [ ( $\alpha$ S,  $\beta$ R) -  $\beta$  - ヒドロキシ -  $\alpha$  - フェニル] フェネチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号10)

実施例1aに記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

mp : 170~171°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 1.29 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )

- 1. 4 ~ 1. 7 (3H, m)
- 3. 5 1 (1H, d, J = 2 Hz)
- 3. 7 1 (1H, d, J = 2 Hz)
- 4. 2 2 ~ 4. 3 5 (2H, m)
- 5. 6 6 (1H, m)
- 6. 8 8 (1H, b r d, J = 8 Hz)
- 7. 4 8 ~ 7. 5 4 (2H, m)
- 7. 6 2 (1H, m)
- 7. 9 6 ~ 8. 0 1 (2H, m)

## [実施例 8]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - ベンゾイル - 2 - メチルプロピル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号 16)

実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

- 0. 7 4 (3H, d, J = 7 Hz)
- 1. 0 0 (3H, d, J = 7 Hz)
- 1. 3 3 (3H, t, J = 7 Hz)
- 2. 2 2 (1H, m)
- 3. 5 4 (1H, d, J = 2 Hz)
- 3. 7 3 (1H, d, J = 2 Hz)
- 4. 2 2 ~ 4. 3 5 (2H, m)
- 5. 5 6 (1H, d d, J = 4, 8 Hz)
- 6. 9 5 (1H, b r d, J = 8 Hz)
- 7. 4 8 ~ 7. 5 4 (2H, m)
- 7. 6 2 (1H, m)
- 7. 9 5 ~ 8. 0 1 (2H, m)

## [実施例 9]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - [α - (R) - ヒドロキシベンジル] - 2 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 (化合物番号

7. 26 ~ 7. 41 (5H, m)

FAB-MS m/z 350 (MH<sup>+</sup>)

[実施例6]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - ヒドロキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号13)

実施例1aに記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

0. 92 (3H, d, J = 6 Hz)

0. 94 (3H, d, J = 6 Hz)

1. 32 (3H, t, J = 7 Hz)

1. 3 ~ 1. 4 (2H, m)

1. 5 ~ 1. 6 (1H, m)

2. 09 (1H, dd, J = 2, 6 Hz)

3. 44 (1H, d, J = 2 Hz)

3. 58 (1H, m)

3. 69 (1H, m)

3. 70 (1H, d, J = 2 Hz)

4. 0 ~ 4. 1 (1H, m)

4. 2 ~ 4. 3 (2H, m)

6. 09 (1H, brd, J = 7 Hz)

[実施例7]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - ベンゾイル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号15)

実施例1aに記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

mp : 118 ~ 119°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

0. 88 (3H, d, J = 6 Hz)

1. 06 (3H, d, J = 6 Hz)

1. 33 (3H, t, J = 7 Hz)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  :

0.79 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ )

0.89 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ )

1.42~1.58 (3H, m)

3.19 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

3.25 (3H, s)

3.44 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

4.07~4.15 (2H, m)

7.25~7.37 (5H, m)

[実施例12]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - ヒドロキシメチル - 3 - メチルブチル ] カルバモイル ] オキシラン - 2 - カルボン酸 (化合物番号21)

実施例2に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  :

0.92 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

0.94 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

1.3~1.5 (2H, m)

1.62 (1H, m)

3.4~3.5 (2H, m)

3.50 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

3.58 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

4.02 (1H, m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3342, 3267, 3099, 2958,

2872, 2598, 1736, 1666, 1560, 1468,

1387, 1367, 1240, 1070, 1030, 949,

895, 864, 785, 661.

[実施例13]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - [  $\alpha$  - (R) - アセトキシベンジル ] - 3 - メチルブチル ] カルバモイル ] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合

18)

実施例2に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 0.83 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )
- 0.9~1.0 (1H, m)
- 0.97 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ )
- 1.40~1.55 (2H, m)
- 3.39 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )
- 3.71 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )
- 4.16 (1H, ddd,  $J=10, 7, 5\text{Hz}$ )
- 4.9 (2H, br)
- 4.96 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )
- 6.12 (1H, brd,  $J=10\text{Hz}$ )
- 7.28~7.40 (5H, m)

[実施例10]

(2S, 3S) - 3 - [ [ ( $\alpha$ S,  $\beta$ R) -  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニル]  
フェネチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸 (化合物番号19)

実施例2に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$ )  $\delta$  :

- 3.37 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )
- 3.61 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )
- 5.03 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )
- 5.16 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )
- 7.1~7.3 (10H, m)

[実施例11]

(2S, 3S) - 3 - [ [ 1 - (S) - [  $\alpha$  - (R) - メトキシベンジル ] -  
3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸 (化合物番号20)

実施例2に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

1 2 3 4, 1 2 0 0, 1 1 5 1, 1 0 9 7, 1 0 2 6, 9 6 6,  
 8 9 9, 8 7 0, 7 7 3, 7 3 9, 7 0 4, 6 7 9, 6 3 3,  
 5 9 8, 5 7 7, 4 8 6.

[実施例 14]

(2 S, 3 S) - 3 - [ [1 - (S) - [ $\alpha$  - (R) - メトキシベンジル] - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸イソプロピル (化合物番号 24)

(2 S, 3 S) - 3 - [ [1 - (S) - [ $\alpha$  - (R) - メトキシベンジル] - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸 (105 mg, 0.327 ミリモル)、2-プロパノール (30  $\mu$  L, 0.40 ミリモル)、及び 4-ジメチルアミノピリジン (8 mg, 0.07 ミリモル) の無水ジクロロメタン (4 mL) 溶液に、氷冷下、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (75 mg, 0.36 ミリモル) を加えた。得られた混合物を 5℃ で 30 分間、次いで室温で一晩攪拌し、その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルおよび 10% クエン酸を加え、不溶物を濾過した。濾液を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物を 中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、標題化合物を白色結晶として得た (70 mg、収率 59%)。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

0.73 (3H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ )

0.82 (3H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ )

1.15 (1H, m)

1.29 (6H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ )

1.25~1.40 (2H, m)

3.30 (4H, br s)

3.68 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )

4.20 (1H, m)

4.30 (1H, d,  $J = 4\text{ Hz}$ )

物番号 22)

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - [α - (R) - ヒドロキシベンジル] - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (300 mg, 0.894 ミリモル) をピリジン (0.6 mL) に溶解させ、氷冷下で無水酢酸 (0.085 mL, 0.901 ミリモル) を添加した。混合液を室温で 18 時間攪拌した後、水 (10 mL) を加え、エーテル (8 mL、3 回) で抽出した。有機層を水、1 N 塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製し、標題化合物を微褐色結晶として得た (267 mg, 収率 79%)。

mp : 94 ~ 96.5 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.83 (3H, d, J = 7 Hz)  
0.87 (3H, d, J = 7 Hz)  
1.19 (1H, m)  
1.28 (1H, m)  
1.31 (3H, t, J = 7 Hz)  
1.42 (1H, m)  
2.13 (3H, s)  
3.32 (1H, d, J = 2 Hz)  
3.70 (1H, d, J = 2 Hz)  
4.2 ~ 4.3 (2H, m)  
4.45 (1H, m)  
5.78 (1H, br d, J = 10 Hz)  
5.82 (1H, d, J = 4 Hz)  
7.2 ~ 7.4 (5H, m)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3307, 2964, 2933, 2873,  
1759, 1741, 1672, 1552, 1497, 1471,  
1435, 1369, 1336, 1317, 1302, 1300,



- 0. 80 (3H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ )
- 1. 15 (1H, m)
- 1. 2 ~ 1. 4 (2H, m)
- 1. 32 (3H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ )
- 3. 34 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 3. 59 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 4. 1 ~ 4. 3 (4H, m)
- 4. 52 (1H, d,  $J = 4 \text{ Hz}$ )
- 4. 61 (1H, d,  $J = 12 \text{ Hz}$ )
- 6. 14 (1H, br d,  $J = 9 \text{ Hz}$ )
- 7. 2 ~ 7. 4 (10H, m)

## [実施例 17]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - ベンジルオキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号 27)

実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 0. 90 (6H, d,  $J = 6 \text{ Hz}$ )
- 1. 32 (3H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ )
- 1. 3 ~ 1. 5 (3H, m)
- 3. 42 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 3. 42 ~ 3. 49 (2H, m)
- 3. 66 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 4. 16 (1H, m)
- 4. 2 ~ 4. 3 (2H, m)
- 4. 48, 4. 53 (2H, 各 d,  $J = 12 \text{ Hz}$ )
- 6. 17 (1H, br d,  $J = 9 \text{ Hz}$ )
- 7. 2 ~ 7. 4 (5H, m)

## [実施例 18 a]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル]

5. 11 (1H, m)

6. 14 (1H, brd,  $J = 10\text{ Hz}$ )

7. 24~7. 42 (5H, m)

[実施例15]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - [ $\alpha$  - (R) - メトキシベンジル] - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸ベンジル (化合物番号25)

実施例14に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0. 71 (3H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ )

0. 80 (3H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ )

1. 14 (1H, m)

1. 2~1. 4 (2H, m)

3. 30 (3H, s)

3. 38 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )

3. 71 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )

4. 18 (1H, m)

4. 29 (1H, d,  $J = 4\text{ Hz}$ )

5. 18 (1H, d,  $J = 12\text{ Hz}$ )

5. 26 (1H, d,  $J = 12\text{ Hz}$ )

6. 11 (1H, brd,  $J = 10\text{ Hz}$ )

7. 24~7. 42 (5H, m)

[実施例16]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - [ $\alpha$  - (R) - ベンジルオキシベンジル] - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号26)

実施例1aに記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0. 70 (3H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ )

3. 3 5 (1H, d d, J = 4, 9 Hz)

3. 4 3 (1H, d, J = 2 Hz)

3. 6 6 (1H, d, J = 2 Hz)

4. 1 3 (1H, m)

4. 2 ~ 4. 3 (2H, m)

6. 0 9 (1H, b r d, J = 9 Hz)

[実施例 19]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - ベンジルオキシメチル - 2 - フェニル  
エチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号 44)

実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

1. 3 0 (3H, t, J = 7 Hz)

2. 8 1 (1H, d d, J = 7, 14 Hz)

2. 9 0 (1H, d d, J = 7, 14 Hz)

3. 1 2 (1H, d, J = 2 Hz)

3. 5 9 (1H, d, J = 2 Hz)

3. 4 0 ~ 3. 4 7 (2H, m)

4. 2 ~ 4. 4 (3H, m)

4. 4 9, 4. 5 4 (2H, 各 d, J = 12 Hz)

6. 2 8 (1H, b r d, J = 8 Hz)

7. 1 ~ 7. 4 (10H, m)

[実施例 20]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - イソブトキシメチル - 2 - フェニルエ  
チル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号 45)

実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

0. 9 3 (3H, d, J = 7 Hz)

0. 9 4 (3H, d, J = 7 Hz)

1. 3 0 (3H, t, J = 7 Hz)

ル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸エチル (化合物番号 43)

実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.89 (6H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ )  
 0.91 (6H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ )  
 1.31 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ )  
 1.3~1.6 (3H, m)  
 1.85 (1H, m)  
 3.1~3.2 (2H, m)  
 3.40 (2H, d,  $J = 4\text{ Hz}$ )  
 3.43 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )  
 3.67 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )  
 4.13 (1H, m)  
 4.2~4.3 (2H, m)  
 6.19 (1H, brd,  $J = 9\text{ Hz}$ )

[実施例 18 b]

(2S, 3S)-3-[[1-(R)-イソブトキシメチル-3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸エチル (化合物番号 43)

実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

mp : 60~63°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.89 (3H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ )  
 0.91 (6H, d,  $J = 9\text{ Hz}$ )  
 0.93 (3H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ )  
 1.31 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ )  
 1.3~1.7 (3H, m)  
 1.83 (1H, m)  
 3.1~3.2 (2H, m)  
 3.34 (1H, dd,  $J = 4, 9\text{ Hz}$ )

5. 32 (1H, s)

6. 21 (1H, brd,  $J=9\text{ Hz}$ )

7. 22~7. 36 (10H, m)

[実施例 22]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - [ $\alpha$  - (R) - (ベンジルオキシ) ベンジル] - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 (化合物番号 48)

実施例 2 に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0. 69 (3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ )

0. 80 (3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ )

1. 15 (1H, ddd,  $J=3, 10, 14\text{ Hz}$ )

1. 31 (1H, m)

1. 42 (1H, ddd,  $J=4, 12, 14\text{ Hz}$ );

3. 38 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ )

3. 63 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ )

4. 17 (1H, m)

4. 27 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ )

4. 52 (1H, d,  $J=3\text{ Hz}$ )

4. 63 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ )

6. 25 (1H, brd,  $J=10\text{ Hz}$ )

7. 3~7. 4 (10H, m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3404, 3280, 3088, 3032,

2958, 2870, 2605, 1740, 1664, 1547,

1497, 1445, 1387, 1367, 1265, 1209,

1155, 1088, 1068, 1028, 987, 850,

750, 702, 656, 598, 492, 467.

[実施例 23]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - ベンジルオキシメチル - 2 - フェニル

- 1. 88 (1H, m)
- 2. 81 (1H, dd, J = 7, 14 Hz)
- 2. 90 (1H, dd, J = 8, 14 Hz)
- 3. 15 (1H, d, J = 2 Hz)
- 3. 15 ~ 3. 21 (2H, m)
- 3. 35 (1H, dd, J = 4, 9 Hz)
- 3. 38 (1H, dd, J = 3, 9 Hz)
- 3. 61 (1H, d, J = 2 Hz)
- 4. 2 ~ 4. 3 (3H, m)
- 6. 29 (1H, brd, J = 9 Hz)
- 7. 1 ~ 7. 3 (5H, m)

[実施例 21]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - ジフェニルメトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号 47)

(2S, 3S) - 3 - エトキシカルボニルオキシラン - 2 - カルボン酸と 1 - (S) - (ジフェニルメトキシ) メチル - 3 - メチルブチルアミン (その製造法は後述参考例 3 に記載する) とを用い、実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

- 0. 90 (6H, d, J = 6 Hz)
- 1. 32 (3H, t, J = 7 Hz)
- 1. 40 ~ 1. 52 (3H, m)
- 3. 43 (1H, d, J = 2 Hz)
- 3. 44 (1H, dd, J = 9, 3 Hz)
- 3. 48 (1H, dd, J = 9, 4 Hz)
- 3. 65 (1H, d, J = 2 Hz)
- 4. 16 (1H, m)
- 4. 21 ~ 4. 33 (2H, m)

507.

## [実施例24]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - ベンジルオキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号 50)

実施例23に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  :

0.86 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ )  
0.89 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ )  
1.3~1.4 (2H, m)  
1.56 (1H, m)  
3.40 (1H, s)  
3.47 (1H, s)  
3.50 (1H, dd,  $J=7, 11\text{Hz}$ )  
3.58 (1H, dd,  $J=4, 11\text{Hz}$ )  
4.16 (1H, m)  
4.55, 4.61 (2H, 各d,  $J=12\text{Hz}$ )  
7.4~7.5 (5H, m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3462, 3413, 3259, 3089,  
3032, 2956, 2868, 1659, 1637, 1560,  
1497, 1454, 1437, 1398, 1313, 1261,  
1207, 1120, 1099, 1030, 895, 860,  
739, 698, 621, 498.

## [実施例25]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - (ベンゾイルアミノ) メチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号 41)

実施例1aに記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

mp : 125.5~129°C

エチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム (化合物番号 49)

(2S, 3S)-3-[[1-(S)-ベンジルオキシメチル-2-フェニルエチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸エチル (101mg, 0.263ミリモル) をエタノール (4mL) に溶解させ、氷冷下に、0.5N水酸化ナトリウム/エタノール溶液 (0.63mL, 0.315ミリモル) を添加した。室温で4時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去 (浴温35℃以下) し、残渣を水 (5mL) に溶解させ、エーテル (5mL) で洗浄した。水層を2N塩酸でpH1~2に酸性化し、酢酸エチル (5mL) で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去して、無色油状物である遊離塩基 (91.9mg、定量的) を得た。ついで、この遊離塩基を酢酸エチル (6mL) に溶解させ、炭酸水素ナトリウム (21.5mg, 0.256ミリモル) の水溶液 (6mL) と合わせ、分液ロート内で激し振とうした。水層を分取して、溶媒を減圧留去 (浴温40℃以下) し、標題化合物を白色非晶質体として得た (88.8mg、収率92%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  :

- 2.69 (1H, dd,  $J=9, 14\text{Hz}$ )
- 2.96 (1H, dd,  $J=5, 14\text{Hz}$ )
- 3.10 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )
- 3.38 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )
- 3.59 (1H, dd,  $J=7, 11\text{Hz}$ )
- 3.69 (1H, dd,  $J=4, 11\text{Hz}$ )
- 4.35 (1H, m)
- 4.57, 4.63 (2H, 各d,  $J=12\text{Hz}$ )
- 7.2~7.5 (10H, m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3415, 3265, 3030, 2864,

1655, 1620, 1554, 1497, 1454, 1385,  
1275, 1207, 1190, 1124, 1090, 1028,  
953, 899, 845, 779, 744, 698, 598,



- 1. 1 ~ 1. 3 (4H, m)
- 1. 3 3 (3H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ )
- 1. 3 ~ 1. 5 (4H, m)
- 1. 5 ~ 1. 8 (4H, m)
- 1. 9 7 (1H, m)
- 2. 8 9 (1H, dd,  $J = 3, 9 \text{ Hz}$ )
- 3. 4 2 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 3. 6 7 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 4. 1 1 (1H, m)
- 4. 2 ~ 4. 3 (2H, m)
- 6. 1 1 (1H, brd,  $J = 10 \text{ Hz}$ )

[実施例 27]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - (4 - イソプロピルベンジルオキシ)メチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル  
(化合物番号 58)

実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 0. 9 0 (6H, d,  $J = 6 \text{ Hz}$ )
- 1. 2 5 (6H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ )
- 1. 3 2 (3H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ )
- 1. 3 ~ 1. 6 (3H, m)
- 2. 9 1 (1H, m)
- 3. 4 1 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 3. 4 ~ 3. 5 (2H, m)
- 3. 6 5 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 4. 1 3 (1H, m)
- 4. 2 ~ 4. 3 (2H, m)
- 4. 4 5 (1H, d,  $J = 12 \text{ Hz}$ )
- 4. 4 9 (1H, d,  $J = 12 \text{ Hz}$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.93 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ )  
0.95 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ )  
1.30 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )  
1.4~1.5 (2H, m)  
1.5~1.6 (1H, m)  
3.42 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )  
3.66 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )  
3.4~3.6 (2H, m)  
4.1~4.2 (1H, m)  
4.2~4.3 (2H, m)  
6.23 (1H, brd,  $J=9\text{Hz}$ )  
6.92 (1H, br)  
7.4~7.5 (3H, m)  
7.7~7.8 (2H, m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3413, 3286, 3101, 2956,  
2875, 1755, 1664, 1635, 1560, 1491,  
1439, 1371, 1348, 1325, 1294, 1277,  
1246, 1230, 1205, 1132, 1028, 985,  
899, 704, 696.

[実施例26]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - [ (R) - シクロヘキシル (メトキシ)  
メチル] - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エ  
チル (化合物番号55)

実施例1aに記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.87 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ )  
0.91 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ )  
1.03 (1H, m)

- 3. 40 ~ 3. 48 (3H, m)
- 3. 66 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )
- 4. 14 (1H, m)
- 4. 20 ~ 4. 33 (2H, m)
- 4. 42 (2H, S)
- 6. 19 (1H, b r d,  $J = 9\text{ Hz}$ )
- 6. 58 ~ 6. 70 (3H, m)
- 7. 13 (1H, t,  $J = 8\text{ Hz}$ )

[実施例 30]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - (3-ピリジル) メトキシメチル - 3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号 63)

実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 0. 90 (3H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ )
- 0. 91 (3H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ )
- 1. 32 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ )
- 1. 3 ~ 1. 6 (3H, m)
- 3. 42 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )
- 3. 47 (1H, dd,  $J = 9, 4\text{ Hz}$ )
- 3. 51 (1H, dd,  $J = 9, 4\text{ Hz}$ )
- 3. 68 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )
- 4. 17 (1H, m)
- 4. 2 ~ 4. 3 (2H, m)
- 4. 50 (1H, d,  $J = 12\text{ Hz}$ )
- 4. 56 (1H, d,  $J = 12\text{ Hz}$ )
- 6. 12 (1H, b r d,  $J = 9\text{ Hz}$ )
- 7. 30 (1H, dd,  $J = 5, 8\text{ Hz}$ )
- 7. 65 (1H, dt,  $J = 2, 8\text{ Hz}$ )

6. 17 (1H, brd,  $J = 9 \text{ Hz}$ )

7. 2~7. 3 (4H, m)

[実施例28]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - (2-クロロベンジルオキシ) メチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号59)

実施例1aに記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0. 91 (6H, d,  $J = 6 \text{ Hz}$ )

1. 31 (3H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ )

1. 3~1. 6 (3H, m)

3. 42 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )

3. 52 (1H, dd,  $J = 3, 9 \text{ Hz}$ )

3. 55 (1H, dd,  $J = 4, 9 \text{ Hz}$ )

3. 66 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )

4. 1~4. 3 (3H, m)

4. 58 (1H, d,  $J = 13 \text{ Hz}$ )

4. 62 (1H, d,  $J = 13 \text{ Hz}$ )

6. 20 (1H, brd,  $J = 9 \text{ Hz}$ )

7. 2~7. 5 (4H, m)

[実施例29]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - (3-アミノベンジルオキシ) メチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号62)

実施例1aに記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0. 90 (6H, d,  $J = 6 \text{ Hz}$ )

1. 32 (3H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ )

1. 3~1. 6 (3H, m)

## [実施例 32]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - (2 - ベンズイミダゾリル) メトキシ  
メチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル  
(化合物番号 65)

実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

- 0.88 (3H, d, J = 6 Hz)
- 0.89 (3H, d, J = 6 Hz)
- 1.31 (3H, t, J = 7 Hz)
- 1.24 ~ 1.40 (2H, m)
- 1.52 (1H, m)
- 3.46 (1H, d, J = 2 Hz)
- 3.54 (1H, dd, J = 7, 10 Hz)
- 3.58 (1H, dd, J = 4, 10 Hz)
- 3.72 (1H, d, J = 2 Hz)
- 4.20 ~ 4.31 (3H, m)
- 4.80 (1H, d, J = 14 Hz)
- 4.84 (1H, d, J = 14 Hz)
- 6.25 (1H, brd, J = 9 Hz)
- 7.23 ~ 7.25 (2H, m)
- 7.60 (2H, brs)

## [実施例 33]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - フェノキシメチル - 3 - メチルブチル  
] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号 68)

実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

- 0.93 (3H, d, J = 6 Hz)
- 0.95 (3H, d, J = 6 Hz)
- 1.32 (3H, t, J = 7 Hz)

8. 56 (2H, dd,  $J=2, 5\text{ Hz}$ )

[実施例 31]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - (3 - チエニル) メトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号 64)

実施例 1a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

mp : 61.0 ~ 62.5 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.90 (6H, d,  $J=6\text{ Hz}$ )  
 1.32 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ )  
 1.3 ~ 1.6 (3H, m)  
 3.42 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ )  
 3.43 (1H, dd,  $J=3, 10\text{ Hz}$ )  
 3.46 (1H, dd,  $J=3, 10\text{ Hz}$ )  
 3.66 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ )  
 4.15 (1H, m)  
 4.2 ~ 4.3 (2H, m)  
 4.49 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ )  
 4.54 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ )  
 6.14 (1H, brd,  $J=9\text{ Hz}$ )  
 7.05 (1H, dd,  $J=1, 5\text{ Hz}$ )  
 7.19 (1H, dd,  $J=1, 3\text{ Hz}$ )  
 7.32 (1H, dd,  $J=3, 5\text{ Hz}$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3267, 3242, 3089, 2960,

2871, 1741, 1687, 1560, 1473, 1464,  
 1439, 1367, 1346, 1344, 1275, 1252,  
 1207, 1205, 1157, 1086, 1055, 1032,  
 962, 920, 895, 858, 833, 818, 796,  
 690, 688, 636, 596, 561.

ーメチルブチル] カルバモイル] オキシランー2ーカルボン酸エチル (化合物番号72)

実施例1aに記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 0.90 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ )
- 0.91 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ )
- 1.32 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )
- 1.3~1.6 (5H, m)
- 1.68 (1H, m)
- 3.36~3.49 (5H, m)
- 3.67 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )
- 4.11 (1H, m)
- 4.2~4.3 (2H, m)
- 6.16 (1H, brd,  $J=9\text{Hz}$ )

[実施例36]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - ヘキシルオキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシランー2ーカルボン酸エチル (化合物番号73)

実施例1aに記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 0.89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )
- 0.91 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ )
- 1.31 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )
- 1.2~1.6 (11H, m)
- 3.37~3.43 (5H, m)
- 3.67 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )
- 4.12 (1H, m)
- 4.2~4.3 (2H, m)
- 6.16 (1H, brd,  $J=9\text{Hz}$ )

[実施例37]

- 1. 46 ~ 1. 62 (3H, m)
- 3. 46 (1H, d, J = 2 Hz)
- 3. 68 (1H, d, J = 2 Hz)
- 3. 95 (1H, dd, J = 3, 9 Hz)
- 4. 00 (1H, dd, J = 4, 9 Hz)
- 4. 20 ~ 4. 39 (3H, m)
- 6. 23 (1H, brd, J = 9 Hz)
- 6. 89 (2H, brd, J = 8 Hz)
- 6. 97 (1H, brt, J = 7 Hz)
- 7. 25 ~ 7. 32 (2H, m)

[実施例 34]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - (2-フェニルエトキシ) メチル - 3 -  
メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号  
69)

実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

- 0. 88 (3H, d, J = 6 Hz)
- 0. 89 (3H, d, J = 6 Hz)
- 1. 2 ~ 1. 6 (3H, m)
- 1. 32 (3H, t, J = 7 Hz)
- 2. 86 (2H, t, J = 7 Hz)
- 3. 37 ~ 3. 45 (3H, m)
- 3. 59 ~ 3. 70 (3H, m)
- 4. 09 (1H, m)
- 4. 20 ~ 4. 33 (2H, m)
- 6. 08 (1H, brd, J = 9 Hz)
- 7. 16 ~ 7. 32 (5H, m)

[実施例 35]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - (3-メチルブチルオキシ) メチル - 3



- 3. 15 ~ 3. 25 (2H, m)
- 3. 38 (2H, d,  $J = 4 \text{ Hz}$ )
- 3. 43 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 3. 67 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 4. 12 (1H, m)
- 4. 2 ~ 4. 3 (2H, m)
- 6. 15 (1H, brd,  $J = 9 \text{ Hz}$ )

## [実施例 39]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - (2-メチル-2-プロペニルオキシ)メチル - 3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号 76)

実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 0. 91 (6H, d,  $J = 6 \text{ Hz}$ )
- 1. 32 (3H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ )
- 1. 72 (3H, s)
- 3. 3 ~ 3. 4 (2H, m)
- 3. 43 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 3. 67 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 3. 85 (1H, d,  $J = 13 \text{ Hz}$ )
- 3. 90 (1H, d,  $J = 13 \text{ Hz}$ )
- 4. 1 ~ 4. 2 (1H, m)
- 4. 2 ~ 4. 3 (2H, m)
- 4. 90 (1H, m)
- 4. 93 (1H, m)
- 6. 18 (1H, brd,  $J = 9 \text{ Hz}$ )

## [実施例 40]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - (2-メトキシエトキシ)メチル - 3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - (シクロプロピルメトキシ) メチルー  
3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物  
番号 74)

実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0. 17 ~ 0. 21 (2H, m)  
0. 50 ~ 0. 55 (2H, m)  
0. 91 (3H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ )  
0. 92 (3H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ )  
1. 02 (1H, m)  
1. 32 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ )  
1. 3 ~ 1. 6 (3H, m)  
3. 26 (1H, dd,  $J = 7, 10\text{ Hz}$ )  
3. 30 (1H, dd,  $J = 7, 10\text{ Hz}$ )  
3. 43 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )  
3. 45 (2H, d,  $J = 4\text{ Hz}$ )  
3. 67 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )  
4. 13 (1H, m)  
4. 2 ~ 4. 3 (2H, m)  
6. 19 (1H, brd,  $J = 9\text{ Hz}$ )

[実施例 38]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - (シクロヘキシルメトキシ) メチルー  
3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物  
番号 75)

実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0. 91 (6H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ )  
1. 32 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ )  
1. 1 ~ 1. 8 (14H, m)

3. 50 (1H, dd,  $J = 4, 9 \text{ Hz}$ )

2. 61 (1H, dd,  $J = 4, 9 \text{ Hz}$ )

3. 67 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )

4. 10 (1H, m)

4. 16 (2H, s)

4. 20~4. 33 (2H, m)

7. 01 (1H, brd,  $J = 8 \text{ Hz}$ )

[実施例 42]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - (4-ジエチルアミノブチルオキシ)メチル - 3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸エチル (化合物番号 81)

実施例 1a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0. 91 (6H, d,  $J = 6 \text{ Hz}$ )

1. 05 (6H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ )

1. 31 (3H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ )

1. 2~1. 7 (7H, m)

2. 4~2. 7 (6H, m)

3. 3~3. 5 (5H, m)

3. 67 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )

4. 12 (1H, m)

4. 20~4. 33 (2H, m)

6. 19 (1H, brd,  $J = 8 \text{ Hz}$ )

[実施例 43]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - イソブトキシメチル - 3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸イソプロピル (化合物番号 82)

実施例 14 に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

mp : 36~38°C

号 7 8)

実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 0. 9 0 9 (3H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ )
- 0. 9 1 2 (3H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ )
- 1. 3 2 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ )
- 1. 3 ~ 1. 5 (3H, m)
- 3. 3 9 (3H, s)
- 3. 4 3 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )
- 3. 4 8 ~ 3. 5 5 (4H, m)
- 3. 5 9 ~ 3. 6 2 (2H, m)
- 3. 6 6 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )
- 4. 1 3 (1H, m)
- 4. 2 ~ 4. 3 (2H, m)
- 6. 2 6 (1H, b r d,  $J = 9\text{ Hz}$ )

[実施例 4 1]

(2 S, 3 S) - 3 - [ [ 1 - (S) - [ (ジメチルカルバモイル) メトキシ]  
メチルー 3 - メチルブチル ] カルバモイル ] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル  
(化合物番号 7 9)

実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

mp : 6 4 ~ 6 5 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 0. 9 1 (3H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ )
- 0. 9 2 (3H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ )
- 1. 3 1 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ )
- 1. 3 ~ 1. 6 (3H, m)
- 2. 9 5 (3H, s)
- 2. 9 6 (3H, s)
- 3. 4 9 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )

3. 31 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )

3. 39 (1H, d,  $J = 4 \text{ Hz}$ )

3. 61 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )

4. 11 (1H, m)

4. 20~4. 33 (2H, m)

6. 18 (1H, brd,  $J = 9 \text{ Hz}$ )

[実施例 45]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸シクロヘキシル (化合物番号 84)

実施例 14 に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0. 89 (6H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ )

0. 91 (6H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ )

1. 2~1. 6 (9H, m)

1. 7~1. 9 (5H, m)

3. 16 (1H, dd,  $J = 7, 9 \text{ Hz}$ )

3. 19 (1H, dd,  $J = 7, 9 \text{ Hz}$ )

3. 38~3. 43 (3H, m)

3. 66 (1H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )

4. 12 (1H, m)

4. 87 (1H, m)

6. 19 (1H, brd,  $J = 9 \text{ Hz}$ )

[実施例 46]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸フェニル (化合物番号 85)

実施例 14 に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0. 91 (6H, d,  $J = 6 \text{ Hz}$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 0. 8 9 (6 H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ )
- 0. 9 1 (6 H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ )
- 1. 2 8 8 (3 H, d,  $J = 6 \text{ Hz}$ )
- 1. 2 9 3 (3 H, d,  $J = 6 \text{ Hz}$ )
- 1. 3 ~ 1. 6 (3 H, m)
- 1. 8 5 (1 H, m)
- 3. 1 6 (1 H, dd,  $J = 7, 9 \text{ Hz}$ )
- 3. 1 9 (1 H, dd,  $J = 7, 9 \text{ Hz}$ )
- 3. 3 6 ~ 3. 4 1 (3 H, m)
- 3. 3 9 (1 H, d,  $J = 4 \text{ Hz}$ )
- 3. 6 6 (1 H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 4. 1 2 (1 H, m)
- 5. 1 1 (1 H, m)
- 6. 1 8 (1 H, brd,  $J = 9 \text{ Hz}$ )

[実施例 44]

(2 S, 3 S) - 3 - [ [1 - (S) - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (化合物番号 83)

実施例 14 に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

mp : 73. 5 ~ 74. 5 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 0. 8 9 (6 H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ )
- 0. 9 1 (6 H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ )
- 1. 3 ~ 1. 6 (3 H, m)
- 1. 4 9 (9 H, s)
- 1. 8 5 (1 H, m)
- 3. 1 5 (1 H, dd,  $J = 7, 9 \text{ Hz}$ )
- 3. 1 9 (1 H, dd,  $J = 7, 9 \text{ Hz}$ )

- 4. 15 (1H, m)
- 6. 25 (1H, brd,  $J = 9\text{ Hz}$ )
- 7. 05 (2H, dm,  $J = 9\text{ Hz}$ )
- 7. 40 (2H, dm,  $J = 9\text{ Hz}$ )

## [実施例48]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸ナトリウム (化合物番号87)

実施例23に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  :

- 0. 88 (6H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ )
- 0. 88, 0. 91 (6H, 各d,  $J = 7\text{ Hz}$ )
- 1. 3 ~ 1. 5 (2H, m)
- 1. 59 (1H, m)
- 1. 83 (1H, m)
- 3. 27 (1H, dd,  $J = 7, 9\text{ Hz}$ )
- 3. 34 (1H, dd,  $J = 7, 9\text{ Hz}$ )
- 3. 41 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )
- 3. 45 (1H, dd,  $J = 8, 11\text{ Hz}$ )
- 3. 50 ~ 3. 56 (2H, m)
- 4. 16 (1H, m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3417, 3267, 3089, 2956,  
 2872, 1672, 1633, 1554, 1470, 1437,  
 1402, 1367, 1311, 1269, 1120, 1065,  
 962, 895, 862, 795, 769, 712, 673,  
 498.

## [実施例49]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - イソブトキシメチル - 2 - メチルプロピル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号88)

実施例1aに記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

- 0. 94 (6H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ )
- 1. 3 ~ 1. 6 (3H, m)
- 1. 87 (1H, m)
- 3. 17 (1H, dd,  $J = 7, 9\text{ Hz}$ )
- 3. 22 (1H, dd,  $J = 7, 9\text{ Hz}$ )
- 3. 38 ~ 3. 47 (2H, m)
- 3. 67 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )
- 3. 84 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )
- 4. 15 (1H, m)
- 6. 25 (1H, brd,  $J = 9\text{ Hz}$ )
- 7. 10 ~ 7. 15 (2H, m)
- 7. 27 (1H, m)
- 7. 37 ~ 7. 44 (2H, m)

[実施例 47]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 4 - tert - ブチルフェニル  
(化合物番号 86)

実施例 14 に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 0. 91 (6H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ )
- 0. 93 (6H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ )
- 1. 32 (9H, s)
- 1. 3 ~ 1. 6 (3H, m)
- 1. 87 (1H, m)
- 3. 17 (1H, dd,  $J = 6, 9\text{ Hz}$ )
- 3. 21 (1H, dd,  $J = 7, 9\text{ Hz}$ )
- 3. 38 ~ 3. 45 (2H, m)
- 3. 66 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )
- 3. 83 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )



- 1. 3 2 (3 H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ )
- 1. 4 2 (1 H, m)
- 1. 6 6 (1 H, m)
- 1. 8 4 (1 H, m)
- 3. 1 4 (1 H, dd,  $J = 6, 9 \text{ Hz}$ )
- 3. 1 8 (1 H, dd,  $J = 6, 9 \text{ Hz}$ )
- 3. 3 7 (1 H, dd,  $J = 4, 10 \text{ Hz}$ )
- 3. 4 5 (1 H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 3. 5 4 (1 H, dd,  $J = 4, 10 \text{ Hz}$ )
- 3. 6 9 (1 H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 3. 8 5 (1 H, m)
- 4. 2 ~ 4. 3 (2 H, m)
- 6. 3 2 (1 H, brd,  $J = 9 \text{ Hz}$ )

[実施例 51]

(2 S, 3 S) - 3 - [ [1 - (S) - (ヘキサノイルアミノ) メチル - 3 -  
メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号  
93)

実施例 1 a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

mp : 120 ~ 121 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 0. 8 3 ~ 0. 9 5 (9 H, m)
- 1. 3 1 (3 H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ )
- 1. 2 ~ 1. 4 (6 H, m)
- 1. 5 ~ 1. 7 (3 H, m)
- 3. 2 ~ 3. 4 (2 H, m)
- 3. 4 2 (1 H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 3. 6 5 (1 H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ )
- 4. 0 5 (1 H, m)
- 4. 2 0 ~ 4. 3 5 (2 H, m)

mp : 40.5 ~ 45.0 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.87 (3H, d, J = 7 Hz)  
0.89 (6H, d, J = 7 Hz)  
0.92 (3H, d, J = 7 Hz)  
1.32 (3H, t, J = 7 Hz)  
1.8 ~ 2.0 (2H, m)  
3.14 (1H, dd, J = 7, 9 Hz)  
3.18 (1H, dd, J = 7, 9 Hz)  
3.36 (1H, dd, J = 4, 10 Hz)  
3.46 (1H, d, J = 2 Hz)  
3.54 (1H, dd, J = 4, 10 Hz)  
3.69 (1H, d, J = 2 Hz)  
3.78 (1H, m)  
4.2 ~ 4.3 (2H, m)  
6.31 (1H, brd, J = 9 Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3417, 3255, 3076, 2958,  
2873, 1755, 1674, 1655, 1558, 1475,  
1466, 1387, 1369, 1346, 1286, 1261,  
1227, 1198, 1146, 1113, 1038, 989,  
895, 847, 744, 698, 663, 633.

[実施例50]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - イソブトキシメチル - 2 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号89)

実施例1aに記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.88 (3H, t, J = 7 Hz)  
0.89 (9H, d, J = 7 Hz)  
1.06 (1H, m)

チルー 3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸エチル  
(化合物番号 95)

実施例 1a に記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 0.89 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ )
- 0.90 (3H, d,  $J = 6\text{ Hz}$ )
- 0.91 (3H, d,  $J = 7\text{ Hz}$ )
- 1.31 (3H, t,  $J = 7\text{ Hz}$ )
- 1.2~1.6 (11H, m)
- 2.21 (3H, s)
- 2.25~2.40 (4H, m)
- 3.42 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )
- 3.65 (1H, d,  $J = 2\text{ Hz}$ )
- 3.99 (1H, m)
- 4.2~4.3 (2H, m)
- 6.05 (1H, brd,  $J = 7\text{ Hz}$ )

[参考例 1]

(1R, 2S)-2-アミノ-3-メチル-1-フェニル-1-ペンタノール  
(実施例 3 の原料化合物)

1) 無水ベンゼン (300 mL) に五塩化リン (31.4 g, 0.151 ミリモル) を懸濁させ、氷冷下にて攪拌しながら、L-イソロイシン (19.67 g, 0.151 ミリモル) を加え、氷冷下で 2 時間、室温で 17 時間攪拌した。次に、反応混合物を氷冷し、無水塩化アルミニウム (60 g) を少量ずつ加え、徐々に加熱して 2 時間かけて還流温度まで昇温した。さらに 3 時間加熱還流後、氷冷し、濃塩酸 (45 mL) と氷 (0.3 kg) の混合物にゆっくり注ぎ込んだ。5°C で 40 分間攪拌し、析出した結晶を濾取して、ベンゼンで洗浄した。これを風乾後、2-(S)-アミノ-3-メチル-1-フェニル-1-ペンタノン塩酸塩を白色結晶として得た (29.2 g、収率 85%)。

2) 上記の 1) で得た 2-(S)-アミノ-3-メチル-1-フェニル-1-

5. 93 (1H, b r)

6. 24 (1H, b r d,  $J=9\text{ Hz}$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3270, 2950, 2920, 1725, 1660,  
1640, 1545, 1465, 1370, 1300, 1275, 1215,  
1025, 895.

[実施例52]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - (N-ベンジル-N-メチルアミノ) メチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (化合物番号94)

実施例1aに記載の方法と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0. 89 (3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ )

0. 90 (3H, d,  $J=7\text{ Hz}$ )

1. 32 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ )

1. 3~1. 4 (2H, m)

1. 53 (1H, m)

2. 24 (3H, s)

2. 30 (1H, dd,  $J=6, 13\text{ Hz}$ )

2. 36 (1H, dd,  $J=8, 13\text{ Hz}$ )

3. 40 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ )

3. 43 (1H, d,  $J=13\text{ Hz}$ )

3. 57 (1H, d,  $J=13\text{ Hz}$ )

3. 67 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ )

4. 07 (1H, m)

4. 2~4. 4 (2H, m)

5. 93 (1H, b r d,  $J=8\text{ Hz}$ )

7. 2~7. 4 (5H, m)

[実施例53]

(2S, 3S) - 3 - [ [1 - (S) - (N-ヘキシル-N-メチルアミノ) メ

2) 上記の1) で得たN-[1-(S)-[ $\alpha$ -(R)-メトキシベンジル]-3-メチルブチル] フタルイミド (25.6 g, 75.9ミリモル) のエタノール (250 mL) 懸濁液にヒドラジン-水和物 (7.5 mL) を加え、15時間加熱還流した。氷浴で冷却後、4 N塩酸 (200 mL) を加えて5℃で1時間攪拌し、不溶物を濾別し、4 N塩酸で洗浄した。濾液と洗浄液とを合わせ、減圧下にエタノールを留去し、残留物を10 N水酸化ナトリウム水溶液でpH約11に塩基性化し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物を淡黄色油状物として得た (15.5 g、純度91%、収率81%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.86 (3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ )  
 0.91 (3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ )  
 1.03 (2H, br s)  
 1.06 (1H, ddd,  $J=14, 10, 4\text{ Hz}$ )  
 1.34 (1H, ddd,  $J=14, 10, 3\text{ Hz}$ )  
 1.76 (1H, m)  
 3.06 (1H, ddd,  $J=10, 5, 3\text{ Hz}$ )  
 3.24 (3H, s)  
 3.96 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ )  
 7.26~7.39 (5H, m)

[参考例3]

1-(S)-(ジフェニルメトキシ)メチル-3-メチルブチルアミン (実施例21の原料化合物)

(S)-(+)-ロイシノール (118 mg, 1.0ミリモル) のトルエン (8 mL) 溶液に、メタンスルホン酸 (96 mg, 1.0ミリモル)、続いてトリス (ジフェニルメチル) ホスフェート (0.60 g, 1.0ミリモル) を加えた。30分間加熱還流後、室温まで冷却し、10%炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物にクロロホルム (10 mL) を加

ペンタノン塩酸塩 (24.2 g, 0.106ミリモル) のメタノール (250 mL) 溶液に、氷冷下にて攪拌しながら、内温を10℃以下に維持して、水素化ホウ素ナトリウム (3.8 g, 0.10ミリモル) を少量ずつ加えた。同温度にて1時間攪拌した後、減圧下に濃縮し、残留物にクロロホルム (100 mL)、水 (50 mL) および2 N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルム層を分取し、水層をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を合せて、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去後、標題化合物を白色結晶として得た (17.8 g、収率87%)。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

0.87 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ )

1.01 (3H, d,  $J=7\text{ Hz}$ )

1.13 (1H, m)

1.38 (1H, m)

1.56 (1H, m)

2.81 (1H, t,  $J=6\text{ Hz}$ )

4.68 (1H, d,  $J=6\text{ Hz}$ )

7.25~7.38 (5H, m)

[参考例2]

1-(S)-[ $\alpha$ -(R)-メトキシベンジル]-3-メチルブチルアミン  
(実施例5の原料化合物)

1) N-[1-(S)-[ $\alpha$ -(R)-ヒドロキシベンジル]-3-メチルブチル] フタルイミド (30.4 g, 94.0ミリモル) のトルエン (380 mL) 溶液に、p-トルエンスルホン酸メチル (19.2 g, 103ミリモル)、続いて60%水素化ナトリウム (4.13 g, 103ミリモル) を加えた。攪拌しながら18時間加熱還流後、室温まで冷却し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物を中圧カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製して、N-[1-(S)-[ $\alpha$ -(R)-メトキシベンジル]-3-メチルブチル] フタルイミドを白色結晶として得た (25.6 g、収率81%)。

ウイスター系雄性ラット（5～6週齢）を低カルシウム食（Ca：0.02%、オリエンタル酵母工業株式会社製）で1週間飼育し、骨吸収亢進モデルラットとした。100g体重当り0.2mLの投与量になるように試験化合物を1%メチルセルロース水溶液に懸濁し（試験化合物が油状の場合には、非イオン性界面活性剤であるツイーン20を添加した）、強制経口投与した。投与6時間後に、尾静脈より採血し、血漿カルシウム濃度をOCPC法により測定した。

試験化合物の血漿カルシウム濃度低下作用は次式により算出した。

$$100 \times \left[ \left( \text{化合物投与群の6時間後の血漿Ca濃度} \right) - \left( \text{化合物非投与群の6時間後の血漿Ca濃度} \right) \right] / \left( \text{化合物非投与群の6時間後の血漿Ca濃度} \right)$$

### (3) 実験結果

測定の結果を第2表に示す（試験化合物は、実施例の番号で示す）。この結果から、本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体は、血漿カルシウム濃度を低下させ、亢進した骨吸収を抑制することが示された。

第2表

| 試験化合物  | 投与量<br>(mg/kg, p.o.) | 血漿カルシウム濃度 |
|--------|----------------------|-----------|
|        |                      | 低下作用      |
| 実施例1a  | 15                   | -12.5%    |
| 実施例5   | 15                   | -20.4%    |
| 実施例7   | 15                   | -13.6%    |
| 実施例8   | 15                   | -15.8%    |
| 実施例11  | 15                   | -17.3%    |
| 実施例13  | 15                   | -14.7%    |
| 実施例14  | 5                    | -9.9%     |
| 実施例17  | 15                   | -15.4%    |
| 実施例18a | 15                   | -24.5%    |

[薬理試験例2] カテプシンL阻害作用

えて不溶物を濾別後、減圧下に溶媒を留去し、残渣をエーテル（2 mL）に溶解した。この溶液をシュウ酸・二水和物（0.14 g）のメタノール（2 mL）溶液に攪拌下に加え、一晩静置した。析出した結晶を濾取し、メタノール／エーテル（1／1）混合溶媒で洗浄して、乾燥した。得られたシュウ酸塩を水酸化ナトリウム水溶液で処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た（126 mg、収率44%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 0.88 (3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ )
- 0.89 (3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ )
- 1.16~1.28 (2H, m)
- 1.68 (1H, m)
- 1.98 (2H, br)
- 3.11 (1H, m)
- 3.22 (1H, dd,  $J=9, 8\text{ Hz}$ )
- 3.43 (1H, dd,  $J=9, 4\text{ Hz}$ )
- 5.35 (1H, s)
- 7.21~7.37 (10H, m)

(薬理試験)

[薬理試験例1] 骨吸収抑制作用の評価（低カルシウム食摂餌ラットにおける血漿カルシウム濃度低下作用による）

(1) ラットをカルシウム欠乏食で飼育すると、骨量減少症を引き起こす。これは、血中のカルシウム濃度を正常範囲内に維持しようとするために、骨からカルシウムが溶出（骨吸収）される結果である。従って、本モデルにおいて骨吸収を抑制する物質は、骨から血中へのカルシウム溶出を抑制することによって、血中カルシウム濃度を低下させる。従って、下記の実験（J. M. Delaisse et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 125, 441 (1984) 参照）により、その血中カルシウム濃度低下作用を検討し、本発明の化合物の骨吸収抑制作用を評価した。

(2) 実験法



## 〔薬理試験例 3〕 カテプシン B 阻害作用

## (1) 測定法

352 mMの $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、48 mMの $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、5.32 mMの EDTA・2Na および 10 mMの L-システインを含む溶液 (pH 6.0) 0.25 mL に リソゾーム分画 0.1 mL、試験化合物 5  $\mu\text{L}$  および 蒸留水 0.545 mL を加えて、30°C で 15 分間 プレインキュベーションした後、基質として、50  $\mu\text{M}$  のカルボベンゾキシ-L-アルギニル-L-アルギニン-4-メチルクマリル-7-アミド (Z-Arg-Arg-MCA) 溶液 0.1 mL を加えて反応を開始させた。30°C で 20 分間反応させた後、その反応液に 100 mM のモノクロル酢酸ナトリウム、30 mM の酢酸ナトリウム及び 70 mM の酢酸を含む水溶液 (pH 4.3) 1 mL を加えて、反応を停止させた。最終容量の蛍光強度を励起波長 380 nm、蛍光波長 460 nm で測定した。

## (2) 測定結果

測定の結果は第 3 表に示す (試験化合物は、実施例の番号で示す)。

第 3 表

| 試験化合物  | カテプシン阻害作用 (IC <sub>50</sub> ) |                        |
|--------|-------------------------------|------------------------|
|        | カテプシン L                       | カテプシン B                |
| 実施例 2  | 1.1 × 10 <sup>-8</sup>        | 1.2 × 10 <sup>-7</sup> |
| 実施例 9  | 5.7 × 10 <sup>-8</sup>        | 2.1 × 10 <sup>-7</sup> |
| 実施例 11 | 1.8 × 10 <sup>-8</sup>        | 8.5 × 10 <sup>-8</sup> |
| 実施例 12 | 9.4 × 10 <sup>-8</sup>        | 1.0 × 10 <sup>-7</sup> |
| 実施例 22 | 3.3 × 10 <sup>-9</sup>        | 4.1 × 10 <sup>-8</sup> |
| 実施例 23 | 1.1 × 10 <sup>-8</sup>        | — — —                  |
| 実施例 24 | 6.9 × 10 <sup>-9</sup>        | 2.8 × 10 <sup>-8</sup> |

第 3 表の結果から、本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体は、カテプシン L

### (1) ラット肝臓リソソーム分画の調製

ウイスター系雄性ラットを脱血致死させ、門脈より氷冷した生理食塩水を注入して還流後、肝臓を摘出した。以下の操作は4℃で行なった。はさみで細切後、5 gを量りとり、9倍量の0.25 Mスクロース液を加えてホモジナイズ（ポッター型テフロンホモジナイザー）した。ホモジネートを800×gで10分間遠心分離して得た上清を、さらに12000×gで20分間遠心分離した。得られた沈澱に0.25 Mスクロース液25 mLを加えてホモジナイズした後、12000×gで20分間遠心分離した。得られた沈澱に0.25 Mスクロース液10 mLを加えてホモジナイズしたものをリソソーム分画とした。次いで、この分画を0.33%トリトンX-100を含む0.25 Mスクロース液で希釈してカテプシンL活性の測定に供した。

### (2) カテプシンL活性の測定

340 mM酢酸ナトリウム、60 mM酢酸、4 mM EDTA及び8 mMジチオスレイトールを含む溶液（pH: 5.5）0.25 mLに、リソソーム分画0.1 mL、被検化合物溶液5 µLおよび蒸留水0.545 mLを加えて30℃で15分間プレインキュベートした後、基質として50 µMカルボベンゾキシールフェニルアラニル-L-アルギニン-4-メチルクマリル-7-アミド（Z-Phe-Arg-MCA）溶液0.1 mLを加えて反応を開始した。30℃で20分間反応させた後、100 mMモノクロル酢酸ナトリウム、30 mM酢酸ナトリウムおよび70 mM酢酸を含む溶液（pH: 4.3）1 mLを加えて反応を停止させた。最終溶液の蛍光強度を励起波長380 nm、蛍光波長460 nmで測定した。

なお、Z-Phe-Arg-MCA は、リソソーム分画に含まれるカテプシンBによっても分解されるため、カテプシンB特異的阻害剤であるCA-074 [村田他、FEBS Lett. 280, 307-310 (1991)] を反応溶液に $10^{-7}$  M添加してカテプシンBを完全に阻害した条件下で測定を行なった。

### (3) 測定結果

測定の結果は第3表に示す（試験化合物は、実施例の番号で示す）。

yricum)を注射して感作した。試験化合物(実施例5の化合物)300mg/kgは、感作翌日から21日間1日1回経口投与した(薬物群、8例)。最終投与後、非処置側の後肢足蹠容積をVolume Differential Meterを用いて測定し、化合物非投与群(コントロール群、8例)と比較した。尚、アジュバンド非処置群(正常群、8例)を別途設けた。

試験化合物の足蹠の腫脹抑制率は、次式により算出した。

$$100 \times (\text{薬物群} - \text{コントロール群}) / (\text{正常群} - \text{コントロール群})$$

### (3) 実験結果

試験化合物は、足蹠の腫脹を42%抑制した(Mann-Whitney's U testでコントロール群に対して危険率1%未満で有意)。この結果から、本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体は、慢性関節リウマチの治療に有用であることが示された。

阻害作用に加えて、カテプシンB阻害作用を有することが分る。

〔薬理試験例4〕ラット卵巣摘出モデルに対する作用

(1) ラット卵巣摘出モデルは、ヒトの閉経後骨粗鬆症の実験モデルであり、本モデルにおける発明化合物の作用を検討した。

(2) 実験法

雌性SD系ラット(13週齢)の両側卵巣を摘出し、翌日から試験化合物(実施例5の化合物)300mg/kgを4週間1日1回経口投与した(薬物群、8例)。最終投与後、第4腰椎を摘出し、末梢骨密度測定装置p-QCTにより総骨密度を測定し、化合物非投与群(コントロール群、7例)と比較した。尚、偽手術群(7例)を別途設けた。

(3) 実験結果

測定の結果を第4表に示す。この結果から、本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体は、卵巣摘出による骨密度減少を抑制し、骨粗鬆症に有用であることが示された。

第4表

| 群       | 第4腰椎総骨密度 (mg/cm <sup>3</sup> ) |
|---------|--------------------------------|
| 偽手術群    | 658.8 ± 46.3                   |
| コントロール群 | 543.7 ± 31.4                   |
| 薬物群     | 617.8 ± 37.9**                 |

平均値±標準偏差      \*\* P < 0.01 (対コントロール群)

〔薬理試験例5〕ラット・アジュバンド関節炎に対する作用

(1) ラット・アジュバンド関節炎は、ヒトの慢性関節リウマチに類似した実験モデルであり、本モデルにおける発明化合物の作用を検討した。

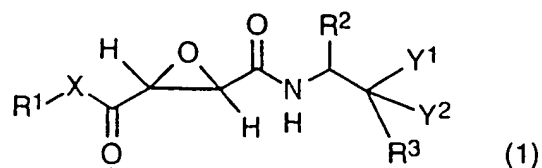
(2) 実験法

雄性ウイスター系ラット(5週齢)の右後肢足趾皮下に、流動パラフィンに懸濁したマイコバクテリウム・ブチリカム (Mycobacterium But

6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である)であり;  $Y^1$ は、 $OR^5$  ( $R^5$ は、水素原子、炭素原子数が1~10のアルキル基、炭素原子数が6~20のアリール基、炭素原子数が6~20のアリール基と炭素原子数1~6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数2~20のアシル基、炭素原子数が3~12の複素環基、または炭素原子数が3~12の複素環基と炭素原子数が1~6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である)、 $SR^6$  ( $R^6$ は、水素原子、炭素原子数が1~10のアルキル基、炭素原子数が6~20のアリール基、炭素原子数が6~20のアリール基と炭素原子数が1~6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数2~20のアシル基、炭素原子数が3~12の複素環基、または炭素原子数が3~12の複素環基と炭素原子数が1~6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である)、または $NR^7R^8$  ( $R^7$ は、水素原子、炭素原子数が1~10のアルキル基、炭素原子数が6~20のアリール基、炭素原子数が6~20のアリール基と炭素原子数が1~6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数2~20のアシル基、炭素原子数が3~12の複素環基、または炭素原子数が3~12の複素環基と炭素原子数が1~6のアルキル基とからなる複素環アルキル基であり、そして $R^8$ は、水素原子、炭素原子数が1~10のアルキル基、炭素原子数が6~20のアリール基、炭素原子数が6~20のアリール基と炭素原子数が1~6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3~12の複素環基、または炭素原子数が3~12の複素環基と炭素原子数が1~6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である)であり; あるいは、 $Y^1$ と $Y^2$ とは一緒になって、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R^9$  ( $R^9$ は、水素原子、炭素原子数が1~10のアルキル基、炭素原子数が6~20のアリール基、炭素原子数が6~20のアリール基と炭素原子数が1~6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3~12の複素環基、または炭素原子数が3~12の複素環基と炭素原子数が1~6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である)、あるいは $=N-OR^{10}$  ( $R^{10}$ は、水素原子、炭素原子数が1~10のアルキル基、炭素原子数が6~20のアリール基、炭素原子数が6~20のアリール基と炭素原子数1~6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3

## 請求の範囲

1. 下記式(1)で表わされるエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩:



[上記の式において、 $R^1$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が2～10のアルケニル基、炭素原子数が2～10のアルキニル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基であり； $R^2$ は、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が2～10のアルケニル基、炭素原子数が2～10のアルキニル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基であり； $R^3$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が2～10のアルケニル基、炭素原子数が2～10のアルキニル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基であり；Xは、 $-O-$ または $-NR^4-$  ( $R^4$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～

5. 式(1)のXが、 $-O-$ である請求の範囲第1乃至4項のうちの何れかの項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩。

6. 式(1)の $Y^1$ が、ヒドロキシル基、炭素原子数1~6のアルコキシ基、アセトキシ基、または炭素原子数が6~20のアリール基と炭素原子数が1~6のアルキル基からなるアラルキルオキシ基である請求の範囲第1乃至5項のうちの何れかの項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩。

7. 式(1)の $R^2$ がイソブチル基またはイソプロピル基であり、 $R^3$ が水素原子であり、 $Y^1$ が $OR^5$  ( $R^5$ は請求の範囲第1項と同じ)であり、そして $Y^2$ が水素原子である請求の範囲第1項、第2項もしくは第5項のうちの何れかの項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またその生理学的に許容できる塩。

8. 式(1)の $R^2$ がイソブチル基またはイソプロピル基であり、 $R^3$ が炭素原子数が6~20のアリール基であり、 $Y^1$ が $OR^5$  ( $R^5$ は請求の範囲第1項と同じ)であり、そして $Y^2$ が水素原子である請求の範囲第1項、第2項もしくは第5項のうちの何れかの項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またその生理学的に許容できる塩。

9. 式(1)の $Y^1$ と $Y^2$ とが一緒になって、 $=O$ を形成する請求の範囲第1乃至5項のうちの何れかの項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩。

10. 生理学的に許容できる塩がアルカリ金属塩である請求の範囲第1乃至9項のうちの何れかの項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体の生理学的に許容できる塩。

～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である)を表わしてもよい;なお、上記R<sup>5</sup>～R<sup>10</sup>のアルキル基はいずれも、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素原子数が1～6のアルキルアミノ基、合計炭素原子数が2～12のジアルキルアミノ基、炭素原子数が1～6のアルコキシ基、カルボキシ基、炭素原子数が2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素原子数が2～7のアルキルアミノカルボニル基、合計炭素原子数が3～13のジアルキルアミノカルボニル基、およびグアニジノ基からなる群より選ばれる一もしくは二以上の置換基を有していてもよく、また上記R<sup>1</sup>～R<sup>10</sup>の各アリアル基および各複素環基は、炭素原子数が1～6のアルキル基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素原子数が1～6のアルキルアミノ基、合計炭素原子数が2～12のジアルキルアミノ基、炭素原子数が1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、炭素原子数が1～6のハロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、炭素原子数が2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素原子数が2～7のアルキルアミノカルボニル基、合計炭素原子数が3～13のジアルキルアミノカルボニル基、アミジノ基、およびグアニジノ基からなる群より選ばれる一もしくは二以上の置換基を有していてもよい]。

2. 式(1)のR<sup>1</sup>が、水素原子または炭素原子数が1～6のアルキル基である請求の範囲第1項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩。

3. 式(1)のR<sup>2</sup>が、炭素原子数が1～6のアルキル基、フェニル基、もしくはベンジル基である請求の範囲第1項もしくは請求の範囲第2項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩。

4. 式(1)のR<sup>3</sup>が、水素原子または炭素原子数が6～20のアリアル基である請求の範囲第1乃至3項のうちの何れかの項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩。



11. 請求の範囲第1乃至10項のうちの何れかの項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩を有効成分として含む骨疾患の治療薬。

12. 請求の範囲第1乃至10項のうちの何れかの項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩を有効成分として含む関節炎の治療薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03983

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X<br>A    | JP, 6-336428, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.),<br>6 December, 1994 (06. 12. 94) (Family: none)   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 6-172211, A (The Makrieen Hospital Corp.),<br>21 June, 1994 (21. 06. 94)<br>& EP, 580161, A   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 4-139182, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>13 May, 1992 (13. 05. 92)<br>& WO, 9206090, A & EP, 555479, A<br>& US, 5281717, A                                       | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 3-72478, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>27 March, 1991 (27. 03. 91)<br>& EP, 407017, A & US, 5068354, A  | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 2-304075, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>17 December, 1990 (17. 12. 90) (Family: none)   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 63-310823, A (Nippon Chemipher Co., Ltd.),<br>19 December, 1988 (19. 12. 88) (Family: none)   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 63-264525, A (Nippon Chemipher Co., Ltd.),<br>1 November, 1988 (01. 11. 88) (Family: none)  | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 63-275575, A (Nippon Chemipher Co., Ltd.),<br>14 November, 1988 (14. 11. 88) (Family: none)   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 63-275576, A (Nippon Chemipher Co., Ltd.),<br>14 November, 1988 (14. 11. 88) (Family: none)   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 63-183531, A (Nippon Chemipher Co., Ltd.),<br>28 July, 1988 (28. 07. 88) (Family: none)   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 58-126879, A (Nippon Chemipher Co., Ltd.),<br>28 July, 1983 (28. 07. 83) (Family: none)   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 57-169478, A (Nippon Chemipher Co., Ltd.),<br>19 October, 1982 (19. 10. 82)<br>& DE, 3212882, A & FR, 2503709, A<br>& GB, 2098204, A & US, 4507297, A<br>& US, 4596803, A | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 57-72913, A (Nippon Chemipher Co., Ltd.),<br>7 May, 1982 (07. 05. 82) (Family: none)  | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 55-115878, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>6 September, 1980 (06. 09. 80)<br>& DE, 3000628, A & GB, 2046730, A<br>& FR, 2450256, A & US, 4382889, A               | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 55-35012, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>11 March, 1980 (11. 03. 80) (Family: none)  | 1-5, 9, 10<br>6-8     |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03983

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D303/48, 405/12, 409/12, A61K31/335, 31/495, 31/38, 31/415,  
31/44 // (C07D405/12, 213:00, 303:00) (C07D409/12, 303:00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D303/48, 405/12, 409/12, A61K31/335, 31/495, 31/38, 31/415,  
31/44 // (C07D405/12, 213:00, 303:00) (C07D409/12, 303:00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X<br>A    | WO, 97/26881, A1 (HITACHI CHEMICAL CO., LTD.),<br>31 July, 1997 (31. 07. 97) (Family: none)                                   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | EP, 771565, A (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD),<br>7 May, 1997 (07. 05. 97)  | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | WO, 97/03060, A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>30 January, 1997 (30. 01. 97) & EP, 838460, A                           | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 8-325282, A (Nippon Chemipher Co., Ltd.),<br>10 December, 1996 (10. 12. 96)<br>& WO, 9630378, A1 ; Par. Nos. [130], [131] | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 8-73352, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>19 March, 1996 (19. 03. 96) (Family: none)                               | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 8-104683, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.),<br>23 April, 1996 (23. 04. 96)<br>& EP, 655447, A & US, 5556854, A        | 1-5, 9-11<br>6-8      |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

|   |  |
|---|--|
| * Special categories of cited documents:  | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone   |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date  | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family  |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  |  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |  |

Date of the actual completion of the international search  
25 November, 1998 (25. 11. 98)

Date of mailing of the international search report  
8 December, 1998 (08. 12. 98)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03983

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X<br>A    | Gour-Salin, Barbara J. et al., Epoxysuccinyl Dipeptides as Selective Inhibitors of Cathepsin B, J. Med. Chem., 1993, Vol. 36, No. 6, pp.720-5   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | YAMAMOTO, Atsushi et al., Crystallization and Preliminary X-ray Study of the Cathepsin B Complexed with CA074, a Selective Inhibitor, J. Mol. Biol., 1992, Vol. 227, No. 3, pp.924-4  | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | OHSHITA, Takeyuki et al., Effects of selective inhibition of cathepsin B and general inhibition of cysteine proteinases on lysosomal proteolysis in rat liver <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> , Eur. J. Biochem., 1992, Vol. 209, No. 1, pp.223-31 | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | TAWATARI, Takeo et al., Novel epoxysuccinyl peptides. A selective inhibitor of cathepsin B, <i>in vivo</i> , FEBS Lett., 1991, Vol. 280, No. 2, pp.311-15   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | MURATA, Takeo et al., Novel epoxysuccinyl peptides. A selective inhibitors of cathepsin B, <i>in vivo</i> , FEBS Lett., 1991, Vol. 280, No. 2, pp.307-11  | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | Fumio Sakurai et al., "Suppression of Reperfusion Injury by Inhibition Thiol Protease-by using Canine Heart subjected to Reperfusion (in Japanese)", The Kitakanto Medical Journal, 1991, Vol. 41, No. 1, pages 33 to 50                              | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | ICHIHARA, Kazuo et al., Effect of NC0-700, an inhibitor of protease, an lysosomal rupture in the ischemic myocardium, J. Pharm., 1991, Vol. 80, No. 3, pp.252-4   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | TAKANO, Hideyuki et al., Platelet Aggregation Induced by Platelet-Activating Factor Is Suppressed by Cystine Protease Inhibitor, BIOCHEMICAL MEDICINE AND METABOLIC BIOLOGY, 1991, Vol. 45, No. 1, pp.41-47   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | TAWARA, K. et al., Effect of NC0-700, an Inhibitor of thiol protease, on reactive oxygen production by chemotactic peptide-stimulated rabbit peripheral granulocytes, Experimentia, 1988, Vol. 44, No. 4, pp.346-7                                    | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | HASHIMOTO, Keitaro, CORRELATION BETWEEN THE ANTIARRHYTHMIC EFFECTS OF DRUGS ON EXPERIMENTAL VENTRICULAR ARRHYTHMIC AND THEIR CELLULAR ELECTROPHYSIOLOGICAL EFFECTS, Excerpta Med., 1987, Vol. 750 (Pharmacology), pp.497-500                          | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | Chem. Abstr., Vol. 107, 1987, the abstract No. 17480, HASHIMOTO, K. et al., Antiarrhythmic effects of possible anti-ischemic drugs. Pharmacol. Res. Pract., Proc. Congr. Hung. Pharmacol. Soc., 4th, Meeting Date 1985, Vol. 1, pp.25-31              | 1-5, 9, 10<br>6-8     |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03983

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X<br>A    | JP, 53-108936, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>22 September, 1978 (22. 09. 78)<br>& DE, 2809036, A & FR, 2382447, A<br>& GB, 1595168, A & US, 4393228, A  | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | JP, 53-108923, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>22 September, 1978 (22. 09. 78)<br>& DE, 2809036, A & FR, 2382447, A<br>& GB, 1595168, A & US, 4393228, A  | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | YAMAMOTO, Atsushi et al., Binding Mode of CA074, a<br>specific irreversible inhibitor, to bovine cathepsin<br>B as determined by x-ray crystal analysis of the<br>complex, J. Biochem., 1997 May, Vol. 121, No. 5,<br>pp.974-977      | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | FENG, Ming-Hsiang et al., The binding mode of an E-64<br>analog to the active site of cathepsin B, Protein<br>Engineering, 1996, Vol. 9, No. 11, pp.977-986   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | TURK, D. et al., Crystal Structure of Cathepsin B<br>Inhibited with CA030 at 2.0-Å Resolution: A Basis for<br>the Design of Specific Epoxysuccinyl Inhibitors,<br>Biochemistry, 1995, Vol. 34, No. 14, pp.4791-4797                   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | KORN, Andreas et al., A Convenient Synthesis of<br>Optically Pure (2R,3R)-2,3-Epoxysuccinyl-<br>Dipeptides, Tetrahedron, 1994, Vol. 50, No. 28,<br>pp.8381-8392   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | IKEDA, Hisao et al., A PROTEASE INHIBITOR, NC0-700,<br>IMPROVES THE CONTRACTILE FUNCTION IN STUNNED CANINE<br>MYOCARDIUM, Japanese Circulation Journal, 1994,<br>Vol. 58, No. 9, PP.713-719   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | HILL, Peter A. et al., Inhibition of Bone Resorption<br>by Selective Inactivators of Cysteine Proteinases,<br>Journal of Cellular Biochemistry, 1994, Vol. 56,<br>No. 1, pp.118-130   | 1-5, 9-11<br>6-8      |
| X<br>A    | INUBUSHI, Tomoko et al., Specific Assay Method for<br>the Activities of Cathepsin L-Type Cysteine<br>Proteinases, J. Biochem, 1994, Vol. 116, No. 2,<br>pp.282-4  | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | BUTTLE, David J. et al., INHIBITION OF CARTILAGE<br>PROTEOGLYCAN RELEASE BY A SPECIFIC INACTIVATOR OF<br>CATHEPSIN B AND AN INHIBITOR OF MATRIX<br>METALLOPROTEINASES, ARTHRITIS & RHEUMATISM, 1993,<br>Vol. 36, No. 12, pp.1709-1717 | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | Buttle, David J. et al., CA074 Methyl Ester: A<br>proinhibitor for Intracellular Cathepsin B, ARCHIVES<br>OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, 1992, Vol. 299,<br>No. 2, pp.377-380  | 1-5, 9, 10<br>6-8     |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03983

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

333:00) (C07D405/12, 235:00, 303:00)

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

333:00) (C07D405/12, 235:00, 303:00)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03983

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X<br>A    | HASHIMOTO, Keitaro et al., Antiarrhythmic Effects of Possible Anti-Ischemic Drugs, Yamanashi Med. J., 1986, Vol. 1, No. 1 pp.1-10   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | TOYO-OKA, T. et al., Temporary Salvage of Ischemic Myocardium by the Protease Inhibitor Bis[ethyl(2R,3R)-3-[(S)-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxy-phenyl-methyl)piperazine-1-ylcarboxyl]butyl-carbonyl]oxiran-2-carboxylate]sulfate, Arzeim.-Forsche, 1986, Vol. 36, No. 4, pp.671-5                    | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | TOYO-OKA, T. et al., Suppression of Myocardial Protein Degradation by the Protease Inhibitor Bis[ethyl(2R,3R)-3-[(S)-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxy-phenyl-methyl)piperazine-1-ylcarboxyl]butyl-carbonyl]oxiran-2-carboxylate]sulfate under Hypoxia, Arzeim.-Forsche, 1986, Vol. 36, No. 2, pp.190-3 | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | SASHIDA, Hiroshi et al., INHIBITION WITH NC0-700, A PROTEASE INHIBITOR OF DEGRADATION OF CARDIC MYOFIBRILLAR PROTEINS DURING ISCHEMIA IN DOGS, Biochemical Pharmacology, 1985, Vol. 34, No. 21, pp.3875-3880  | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | HAGA, Naomi, Effect of NC0-700, an Inhibitor of Protease, on Myocardial pH Decreased by Coronary Occlusion in Dogs, Pharmacology, 1985, Vol. 31, No. 4, pp.208-217  | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | HARA, Kaoru et al., Inhibition of calsium-activated neutral protease of monkey cardiac muscle by epoxysuccinic acid derivatives, Biomedical Research, 1983, Vol. 4, No. 1, pp.121-124   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | TOYO-OKA, Teruhiko et al., Reduction of Experimentally Produced Acute Myocardial Infarction Size by a New Synthetic Inhibitor, NC0-700, Against Calcium-Activated Neutral Protease, Jpn. Heart J., 1982, Vol. 23, No. 5, pp.829-834   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | TAMAI, Masaharu et al., Relationship between Structure and Papain Inhibitory Activity of Epoxysuccinyl Amino Acid Derivatives, Agric. Biol. Chem., 1981, Vol. 45, No. 3, pp.675-679   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |
| X<br>A    | Chem. Abstr., Vol. 93, 1980, the abstract No. 239854, HANADA, Kazunori et al., A specific thiolprotease inhibitor, E-64 and its derivatives, Pept. Chem., 1980, Volume Date 1979, 17th, pp.31-6   | 1-5, 9, 10<br>6-8     |

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions of claims 1 to 5, 9 and 10 relate to publicly known compounds, and the inventive concept thereof is thus different from that of claims 6 to 8, 11 and 12 of novel compounds. Such being the case, the group of inventions of claims 1 to 5, 9 and 10 and the group of inventions of claims 6 to 8, 11 and 12 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



| C (続き) 関連すると認められる文献 |  |                   |
|---------------------|--|-------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*     | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号  |
| X<br>A              | J P, 8-73352, A (大正製薬株式会社) 19. 3月.<br>1996 (19. 03. 96) ファミリーなし  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 8-104683, A (武田製薬株式会社) 23. 4月.<br>1996 (23. 04. 96) & EP, 655447, A&US,<br>5556854, A   | 1-5, 9-11<br>6-8  |
| X<br>A              | J P, 6-336428, A (武田製薬株式会社) 06. 12月.<br>1994 (06. 12. 94) ファミリーなし  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 6-172211, A (ザ・マククリーン・ホスピタル・コー<br>ポレイション) 21. 6月. 1994 (21. 06. 94) &<br>EP, 580161, A  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 4-139182, A (大正製薬株式会社) 13. 5月.<br>1992 (13. 05. 92) & WO, 9206090, A<br>EP, 555479, A&US, 5281717, A  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 3-72478, A (大正製薬株式会社) 27. 3月.<br>1991 (27. 03. 91) & EP, 407017, A&US,<br>5068354, A  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 2-304075, A (大正製薬株式会社) 17. 12月.<br>1990 (17. 12. 90) ファミリーなし  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 63-310823, A (日本ケミファ株式会社) 19.<br>12月. 1988 (19. 12. 88) ファミリーなし   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 63-264525, A (日本ケミファ株式会社) 01.<br>11月. 1988 (01. 11. 88) ファミリーなし   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 63-275575, A (日本ケミファ株式会社) 14.<br>11月. 1988 (14. 11. 88) ファミリーなし   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 63-275576, A (日本ケミファ株式会社) 14.<br>11月. 1988 (14. 11. 88) ファミリーなし   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 63-183531, A (日本ケミファ株式会社) 28.<br>7月. 1988 (28. 07. 88) ファミリーなし  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 58-126879, A (日本ケミファ株式会社) 28.<br>7月. 1983 (28. 07. 83) ファミリーなし  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 57-169478, A (日本ケミファ株式会社) 19.<br>10月. 1982 (19. 10. 82) & DE, 3212882,<br>A&FR, 2503709, A&GB, 2098204, A<br>&US, 4507297, A&US, 4596803, A | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 57-72913, A (日本ケミファ株式会社) 07.<br>5月. 1982 (07. 05. 82) ファミリーなし   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 55-115878, A (大正製薬株式会社) 06. 9月.<br>1980 (06. 09. 80) & DE, 3000628, A&<br>GB, 2046730, A&FR, 2450256, A&US, 4<br>382889, A                  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C16 C07D303/48, 405/12, 409/12, A61K31/335, 31/495,  
31/38, 31/415, 31/44// (C07D405/12, 213:00, 303:00)  
(C07D409/12, 303:00, 333:00) (C07D405/12, 235:00, 303:00)

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C16 C07D303/48, 405/12, 409/12, A61K31/335, 31/495,  
31/38, 31/415, 31/44// (C07D405/12, 213:00, 303:00)  
(C07D409/12, 303:00, 333:00) (C07D405/12, 235:00, 303:00)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号  |
|-----------------|---|-------------------|
| X<br>A          | WO, 97/26881, A1 (HITACHI CHEMICAL CO., LTD.)<br>31. 7月. 1997 (31. 07. 97) ファミリーなし          | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A          | EP, 771565, A (SENJU PHARMCEUTICAL CO., LTD) 07.<br>5月. 1997 (07. 05. 97)                   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A          | WO, 97/03060, A1 (千寿製薬株式会社) 30. 1月.<br>1997 (30. 01. 98) & EP, 838460, A                    | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A          | JP, 8-325282, A (日本ケミファ株式会社) 10.<br>12月. 1996 (10. 12. 96) & WO, 9630378,<br>A1 【130】、【131】 | 1-5, 9, 10<br>6-8 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 11. 98

国際調査報告の発送日

08.12.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

河原下 浩吉 印

4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   |                   |
|-----------------------|---|-------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号  |
| X<br>A                | YAMAMOTO, Atsushi et al, Crystallization and Preliminary X-ray Study of the Cathepsin B Complexed with CA074, a Selective Inhibitor, J. Mol. Biol., 1992, Vol.227, No.3, pp. 924-4  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | OHSHITA, Takeyuki et al, Effects of selective inhibition of cathepsin B and general inhibition of cysteine proteinases on lysosomal proteolysis in rat liver <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> , Eur. J. Biochem., 1992, Vol.209, No.1, pp.223-31                              | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | TAWATARI, Takeo et al, Novel epoxysuccinyl peptides. A selective inhibitor of cathepsin B, <i>in vivo</i> , FEBS Lett., 1991, Vol.280, No.2, pp.311-15  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | MURATA, Takeo et al, Novel epoxysuccinyl peptides. A selective inhibitors of cathepsin B, <i>in vivo</i> , FEBS Lett., 1991, Vol.280, No.2, pp.307-11   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | 桜井 文雄 等、チオールプロテアーゼ阻害による再灌流障害の抑制—犬再灌流心を用いて—、北関東医学、1991、第41巻、第1号、第33—50頁  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | ICHIHARA, Kazuo et al, Effect of NCO-700, an inhibitor of protease, an lysosomal rupture in the ischemic myocardium, J. Pharm., 1991, Vol.80, No.3, pp.252-4  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | TAKANO, Hideyuki et al, Platelet Aggregation Induced by Platelet-Activating Factor Is Suppressed by Cystine Protease Inhibitor, BIOCHEMICAL MEDICINE AND METABOLIC BIOLOGY, 1991, Vol.45, No.1, pp.41-47  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | TAWARA, K. et al, Effect of NCO-700, an Inhibitor of thiol protease, on reactive oxygen production by chemotactic peptide-stimulated rabbit peripheral granulocytes, Experimentia, 1988, Vol.44, No.4, pp.346-7   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | HASHIMOTO, Keitaro, CORRELATION BETWEEN THE ANTIARRHYTHMIC EFFECTS OF DRUGS ON EXPERIMENTAL VENTRICULAR ARRHYTHMIC AND THEIR CELLULAR ELECTROPHYSIOLOGICAL EFFECTS, Excerpta Med., 1987, Vol.750(Pharmacology), pp.497-500  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | Chem. Abstr., Vol.107, 1987, the abstract No.17480, HASHIMOTO, K. et al, Antiarrhythmic effects of possible anti-ischemic drugs, Pharmacol. Res. Pract., Proc. Congr. Hung. Pharmacol. Soc., 4th, Meeting Date 1985, Vol.1, pp.25-31  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | HASHIMOTO, Keitaro et al, Antiarrhythmic Effects of Possible Anti-Ischemic Drugs, Yamanashi Med. J., 1986, Vol.1, No.1 pp.1-10  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | TOYO-OKA, T. et al, Temporary Salvage of Ischemic Myocardium by the Protease Inhibitor Bis[ethyl(2R,3R)-3-[(S)-methyl-1-[4-(2,3,4-tri-methoxy-phenyl-methyl)piperazine-1-ylcarboxyl]butyl-carbonyl]oxiran-2-carboxylate]sulfate, Arzneim.-Forsche, 1986, Vol.36, No.4, pp.671-5 | 1-5, 9, 10<br>6-8 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                   |
|-----------------------|--|-------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号  |
| X<br>A                | J P, 55-35012, A (大正製薬株式会社) 11. 3月.<br>1980 (11. 03. 80) ファミリーなし   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | J P, 53-108936, A (大正製薬株式会社) 22. 9月.<br>1978 (22. 9月. 78) & DE, 2809036, A &<br>FR, 2382447, A & GB, 1595168, A & US,<br>4393228, A  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | J P, 53-108923, A (大正製薬株式会社) 22. 9月.<br>1978 (22. 9月. 78) & DE, 2809036, A &<br>FR, 2382447, A & GB, 1595168, A & US,<br>4393228, A  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | YAMAMOTO, Atsushi et al, Binding Mode of CA074, a specific<br>irreversible inhibitor, to bovine cathepsin B as determined<br>by x-ray crystal analysis of the complex, J. Biochem., 1997<br>May, Vol. 121, No. 5, pp. 974-977      | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | FENG, Ming-Hsiang et al, The binding mode of an E-64 analog<br>to the active site of cathepsin B, Protein Engineering,<br>1996, Vol. 9, No. 11, pp. 977-986  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | TURK, D. et al, Crystal Structure of Cathepsin B Inhibited<br>with CA030 at 2.0-Å Resolution: A Basis for the Design of<br>Specific Epoxysuccinyl Inhibitors, Biochemistry, 1995,<br>Vol. 34, No. 14, pp. 4791-4797                | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | KORN, Andreas et al, A Convenient Synthesis of Optically Pure<br>(2R, 3R)-2, 3-Epoxysuccinyl-Dipeptides, Tetrahedron, 1994,<br>Vol. 50, No. 28, pp. 8381-8392  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | IKEDA, Hisao et al, A PROTEASE INHIBITOR, NCO-700, IMPROVES<br>THE CONTRACTILE FUNCTION IN STUNNED CANINE MYOCARDIUM,<br>Japanese Circulation Journal, 1994, Vol. 58, No. 9, PP. 713-719   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | HILL, Peter A. et al, Inhibition of Bone Resorption by<br>Selective Inactivators of Cysteine Proteinases, Journal of<br>Cellular Biochemistry, 1994, Vol. 56, No. 1, pp. 118-130   | 1-5, 9-11<br>6-8  |
| X<br>A                | INUBUSHI, Tomoko et al, Specific Assay Method for the<br>Activities of Cathepsin L-Type Cysteine Proteinases,<br>J. Biochem, 1994, Vol. 116, No. 2, pp. 282-4  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | BUTTLE, David J. et al, INHIBITION OF CARTILAGE PROTEOGLYCAN<br>RELEASE BY A SPECIFIC INACTIVATOR OF CATHEPSIN B AND AN<br>INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASES, ARTHRITIS &<br>RHEUMATISM, 1993, Vol. 36, No. 12, pp. 1709-1717 | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | Buttle, David J. et al, CA074 Methyl Ester: A proinhibitor for<br>Intracellular Cathepsin B, ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND<br>BIOPHYSICS, 1992, Vol. 299, No. 2, pp. 377-380  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | Gour-Salin, Barbara J. et al, Epoxysuccinyl Dipeptides as<br>Selective Inhibitors of Cathepsin B, J. Med. Chem., 1993,<br>Vol. 36, No. 6, pp. 720-5  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 1 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求項 1-5, 9, 10 の発明の化合物は公知のものであり、その発明概念は、請求項 6-8, 11, 12 の発明の新規な化合物という概念と異なるものであるから、請求項 1-5, 9, 10 の発明と請求項 6-8, 11, 12 の発明は単一の一般的な発明概念を形成していると認めることはできない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   |                   |
|-----------------------|---|-------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号  |
| X<br>A                | TOYO-OKA, T. et al, Suppression of Myocardial Protein Degradation by the Protease Inhibitor Bis[ethyl(2R, 3R)-3-[(S)-methyl-1-[4-(2, 3, 4-tri-methoxy-phenyl-methyl)piperazine-1-ylcarboxyl]butyl-carbonyl]oxiran-2-carboxylate]sulfate under Hypoxia, <i>Arzeim.-Forsche</i> , 1986, Vol. 36, No. 2, pp. 190-3 | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | SASHIDA, Hiroshi et al, INHIBITION WITH NCO-700, A PROTEASE INHIBITOR OF DEGRADATION OF CARDIC MYOFIBRILLAR PROTEINS DURING ISCHEMIA IN DOGS, <i>Biochemical Pharmacology</i> , 1985, Vol. 34, No. 21, pp. 3875-3880  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | HAGA, Naomi, Effect of NCO-700, an Inhibitor of Protease, on Myocardial pH Decreased by Coronary Occlusion in Dogs, <i>Pharmacology</i> , 1985, Vol. 31, No. 4, pp. 208-217   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | HARA, Kaoru et al, Inhibition of calcium-activated neutral protease of monkey cardiac muscle by epoxysuccinic acid derivatives, <i>Biomedical Research</i> , 1983, Vol. 4, No. 1, pp. 121-124   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | TOYO-OKA, Teruhiko et al, Reduction of Experimentally Produced Acute Myocardial Infarction Size by a New Synthetic Inhibitor, NCO-700, Against Calcium-Activated Neutral Protease, <i>Jpn. Heart J.</i> , 1982, Vol. 23, No. 5, pp. 829-834   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | TAMAI, Masaharu et al, Relationship between Structure and Papain Inhibitory Activity of Epoxysuccinyl Amino Acid Derivatives, <i>Agric. Biol. Chem.</i> , 1981, Vol. 45, No. 3, pp. 675-679   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | Chem. Abstr., Vol. 93, 1980, the abstract No. 239854, HANADA, Kazunori et al, A specific thiolprotease inhibitor, E-64 and its derivatives, <i>Pept. Chem.</i> , 1980, Volume Date 1979, 17th, pp. 31-6   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |

特許協力条約に基づく国際出願

願 書

出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。

|                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| 国際出願番号                          | 09/508026 |
| 国際出願日                           | 04.9.98   |
| (受付印)                           | 受領印       |
| 出願人又は代理人の書類記号<br>(希望する場合、最大12字) | YY-7356   |

第 I 欄 発明の名称

エポキシコハク酸アミド誘導体

第 II 欄 出願人

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

日本ケミファ株式会社

NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.

〒101-8678 日本国東京都千代田区岩本町2丁目2番3号  
2-3, Iwamoto-cho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8678 Japan

☐ この欄に記載した者は、  
発明者でもある。

電話番号:

03-3863-1204

ファクシミリ番号:

03-3865-1378

加入電話番号:

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の  
指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国

☒ 米国を除くすべての指定国

☐ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

第 III 欄 その他の出願人又は発明者

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

野村 豊

NOMURA Yutaka

〒278-0011

日本国千葉県野田市三ツ堀832-113

832-113, Mitsubori, Noda-shi, Chiba, 278-0011 Japan

この欄に記載した者は  
次に該当する:

☐ 出願人のみである。

☒ 出願人及び発明者である。

☐ 発明者のみである。  
(ここにレ印を付したとき  
は、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国

☐ 米国を除くすべての指定国

☒ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

☒ その他の出願人又は発明者が続報に記載されている。

第 IV 欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

次に記載された者は、国際機関において出願人のために行動する:

☒ 代理人

☐ 共通の代表者

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

7467 弁理士 柳川 泰男

YANAGAWA Yasuo

〒160-0004 日本国東京都新宿区四谷2-14

ミツヤ四谷ビル8階

Mitsuya-Yotsuya Bldg. 8F., 2-14, Yotsuya, Shinjuku-ku, Tokyo,  
160-0004 Japan

電話番号:

03-3358-1798

ファクシミリ番号:

03-3358-0848

加入電話番号:

☐ 代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す

第Ⅲ欄の続き その他の出願人又は発明者

この続票を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

高橋 俊弘

TAKAHASHI Toshihiro

〒341-0003

日本国埼玉県三郷市彦成4丁目1-6-505

1-6-505, Hikonari 4-chome, Misato-shi, Saitama, 341-0003 Japan

この欄に記載した者は、次に該当する:

☐ 出願人のみである。

☒ 出願人及び発明者である。

☐ 発明者のみである。  
(ここに記入したとき、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国

☐ 米国を除くすべての指定国

☒ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

吉野 康

YOSHINO Yasushi

〒274-0072

日本国千葉県船橋市三山9丁目21-7

21-7, Miyama 9-chome, Funabashi-shi, Chiba, 274-0072 Japan

この欄に記載した者は、次に該当する:

☐ 出願人のみである。

☒ 出願人及び発明者である。

☐ 発明者のみである。  
(ここに記入したとき、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国

☐ 米国を除くすべての指定国

☒ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

西岡 浩一郎

NISHIOKA Koichiro

〒344-0065

日本国埼玉県春日部市谷原1-11-4-502

1-11-4-502, Yahara, Kasukabe-shi, Saitama, 344-0065 Japan

この欄に記載した者は、次に該当する:

☐ 出願人のみである。

☒ 出願人及び発明者である。

☐ 発明者のみである。  
(ここに記入したとき、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国

☐ 米国を除くすべての指定国

☒ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、次に該当する:

☐ 出願人のみである。

☐ 出願人及び発明者である。

☐ 発明者のみである。  
(ここに記入したとき、以下に記入しないこと)

国籍(国名):

住所(国名):

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国

☐ 米国を除くすべての指定国

☐ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

☐ その他の出願人又は発明者が他の続票に記載されている。



## 第V欄 国の指定

規則 4.9 (a) の規定に基づき次の指定を行う (該当する□にレ印を付すこと; 少なくとも1つの□にレ印を付すこと)。

## 広域特許

- ☐ **AP** **ARIPO特許**: **GH** ガーナ Ghana, **GM** ガンビア Gambia, **KE** ケニア Kenya, **LS** レソト Lesotho, **MW** マラウイ Malawi, **SD** スーダン Sudan, **SZ** スワジランド Swaziland, **UG** ウガンダ Uganda, **ZW** ジンバブエ Zimbabwe, 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締結国である他の国
- ☐ **EA** **ユーラシア特許**: **AM** アルメニア Armenia, **AZ** アゼルバイジャン Azerbaijan, **BY** ベラルーシ Belarus, **KG** キルギスタン Kyrgyzstan, **KZ** カザフスタン Kazakhstan, **MD** モルドヴァ Republic of Moldova, **RU** ロシア連邦 Russian Federation, **TJ** タジキスタン Tajikistan, **TM** トルクメニスタン Turkmenistan, 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締結国である他の国
- ☒ **EP** **ヨーロッパ特許**: **AT** オーストリア Austria, **BE** ベルギー Belgium, **CH** and **LI** スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein, **DE** ドイツ Germany, **DK** デンマーク Denmark, **ES** スペイン Spain, **FI** フィンランド Finland, **FR** フランス France, **GB** 英国 United Kingdom, **GR** ギリシャ Greece, **IE** アイルランド Ireland, **IT** イタリア Italy, **LU** ルクセンブルグ Luxembourg, **MC** モナコ Monaco, **NL** オランダ Netherlands, **PT** ポルトガル Portugal, **SE** スウェーデン Sweden, 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締結国である他の国
- ☐ **OA** **OAPI特許**: **BF** ブルキナ・ファソ Burkina Faso, **BJ** ベニン Benin, **CF** 中央アフリカ Central African Republic, **CG** コンゴ Congo, **CI** 象牙海岸 Côte d'Ivoire, **CM** カメルーン Cameroon, **GA** ガボン Gabon, **GN** ギニア Guinea, **ML** マリ Mali, **MR** モーリタニア Mauritania, **NE** ニジェール Niger, **SN** セネガル Senegal, **TD** チャード Chad, **TG** トーゴ Togo, 及びアフリカ知的財産条約と特許協力条約の締結国である他の国 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線の上に記載する)

## 国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線の上に記載する)

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> <b>AL</b> アルバニア Albania  | <input type="checkbox"/> <b>LU</b> ルクセンブルグ Luxembourg                                       |
| <input type="checkbox"/> <b>AM</b> アルメニア Armenia  | <input type="checkbox"/> <b>LV</b> ラトヴィア Latvia   |
| <input type="checkbox"/> <b>AT</b> オーストリア Austria   | <input type="checkbox"/> <b>MD</b> モルドヴァ Republic of Moldova                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>AU</b> オーストラリア Australia                               | <input type="checkbox"/> <b>MG</b> マダガスカル Madagascar  |
| <input type="checkbox"/> <b>AZ</b> アゼルバイジャン Azerbaijan  | <input type="checkbox"/> <b>MK</b> マケドニア旧ユーゴスラヴィア The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input type="checkbox"/> <b>BA</b> ボスニア・ヘルツェゴビナ Bosnia and Herzegovina                        | <input type="checkbox"/> <b>MN</b> モンゴル Mongolia  |
| <input type="checkbox"/> <b>BB</b> バルバドス Barbados   | <input type="checkbox"/> <b>MW</b> マラウイ Malawi  |
| <input type="checkbox"/> <b>BG</b> ブルガリア Bulgaria   | <input type="checkbox"/> <b>MX</b> メキシコ Mexico  |
| <input type="checkbox"/> <b>BR</b> ブラジル Brazil  | <input type="checkbox"/> <b>NO</b> ノルウェー Norway   |
| <input type="checkbox"/> <b>BY</b> ベラルーシ Belarus  | <input type="checkbox"/> <b>NZ</b> ニュー・ジースランド New Zealand                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>CA</b> カナダ Canada                                      | <input type="checkbox"/> <b>PL</b> ポーランド Poland   |
| <input type="checkbox"/> <b>CH</b> and <b>LI</b> スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein | <input type="checkbox"/> <b>PT</b> ポルトガル Portugal   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>CN</b> 中国 China  | <input type="checkbox"/> <b>RO</b> ルーマニア Romania  |
| <input type="checkbox"/> <b>CU</b> キューバ Cuba  | <input checked="" type="checkbox"/> <b>RU</b> ロシア連邦 Russian Federation                      |
| <input type="checkbox"/> <b>CZ</b> チェッコ Czech Republic  | <input type="checkbox"/> <b>SD</b> スーダン Sudan   |
| <input type="checkbox"/> <b>DE</b> ドイツ Germany  | <input type="checkbox"/> <b>SE</b> スウェーデン Sweden  |
| <input type="checkbox"/> <b>DK</b> デンマーク Denmark  | <input type="checkbox"/> <b>SG</b> シンガポール Singapore   |
| <input type="checkbox"/> <b>EE</b> エストニア Estonia  | <input type="checkbox"/> <b>SI</b> スロヴェニア Slovenia  |
| <input type="checkbox"/> <b>ES</b> スペイン Spain   | <input type="checkbox"/> <b>SK</b> スロヴァキア Slovakia  |
| <input type="checkbox"/> <b>FI</b> フィンランド Finland   | <input type="checkbox"/> <b>SL</b> シエラレオネ Sierra Leone                                      |
| <input type="checkbox"/> <b>GB</b> 英国 United Kingdom  | <input type="checkbox"/> <b>TJ</b> タジキスタン Tajikistan  |
| <input type="checkbox"/> <b>GE</b> グルジア Georgia   | <input type="checkbox"/> <b>TM</b> トルクメニスタン Turkmenistan                                    |
| <input type="checkbox"/> <b>GH</b> ガーナ Ghana  | <input type="checkbox"/> <b>TR</b> トルコ Turkey   |
| <input type="checkbox"/> <b>GM</b> ガンビア Gambia  | <input type="checkbox"/> <b>TT</b> トリニダード・トバゴ Trinidad and Tobago                           |
| <input type="checkbox"/> <b>GW</b> ギニアビサウ Guinea-Bissau                                       | <input type="checkbox"/> <b>UA</b> ウクライナ Ukraine  |
| <input type="checkbox"/> <b>HU</b> ハンガリー Hungary  | <input checked="" type="checkbox"/> <b>UG</b> ウガンダ Uganda                                   |
| <input type="checkbox"/> <b>ID</b> インドネシア Indonesia   | <input checked="" type="checkbox"/> <b>US</b> 米国 United States of America                   |
| <input type="checkbox"/> <b>IL</b> イスラエル Israel   | <input type="checkbox"/> <b>UZ</b> ウズベキスタン Uzbekistan                                       |
| <input type="checkbox"/> <b>IS</b> アイスランド Iceland   | <input type="checkbox"/> <b>VN</b> ヴィエトナム Viet Nam  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>JP</b> 日本 Japan  | <input type="checkbox"/> <b>YU</b> ユーゴスラヴィア Yugoslavia                                      |
| <input type="checkbox"/> <b>KE</b> ケニア Kenya  | <input type="checkbox"/> <b>ZW</b> ジンバブエ Zimbabwe   |
| <input type="checkbox"/> <b>KG</b> キルギスタン Kyrgyzstan  |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>KR</b> 韓国 Republic of Korea                            |   |
| <input type="checkbox"/> <b>KZ</b> カザフスタン Kazakhstan  |   |
| <input type="checkbox"/> <b>LC</b> セントルシア Saint Lucia   |   |
| <input type="checkbox"/> <b>LK</b> スリ・ランカ Sri Lanka   |   |
| <input type="checkbox"/> <b>LR</b> リベリア Liberia   |   |
| <input type="checkbox"/> <b>LS</b> レソト Lesotho  |   |
| <input type="checkbox"/> <b>LT</b> リトアニア Lithuania  |   |

以下の□は、この様式の施行後に特許協力条約の締結国となった国を指定 (国内特許のために) するためのものである

- ☐ \_\_\_\_\_
- ☐ \_\_\_\_\_
- ☐ \_\_\_\_\_
- ☐ \_\_\_\_\_
- ☐ \_\_\_\_\_

出願人は、上記の指定に加えて、規則 4.9 (b) の規定に基づき、特許協力条約の下で認められる全ての国の指定を行う。

出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。 (指定の確認は、指定を決定する通知の提出と指定手数料及び確認手数料の納付からなる。この確認は、優先日から15月以内に受理官へ提出されなければならない。)

## 第VI欄 優先権主張

他の優先権の主張（先の出願）が追記欄に記載されている ☐

下記の先の出願に基づき優先権を主張する

| 国名<br>(その国において又はその国<br>について先の出願がされた) | 先の出願の出願日<br>(日、月、年) | 先の出願の出願番号           | 先の出願を受理した官庁名<br>(広域出願又は国際出<br>願の場合のみ記入) |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|---|
| (1)<br>日本国 JAPAN                     | 04.09.97            | 平成9年特許願<br>第257538号 |   |
| (2)                                  |                     |                     |   |
| (3)                                  |                     |                     |   |

先の出願の原簿本が、本件国際出願の受理官庁（日本特許庁）で発行される場合であって、優先権書類送付請求書を本件国際出願に添付するときは、次の□にレ印を付すこと。

☒ 上記( )の番号の先の出願のうち、次の( )の番号のものについては、出願書類の原簿本を  
作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁（日本特許庁の長官）に対して請求している。(1)

## 第VII欄 国際調査機関

国際調査機関（ISA）の選択

ISA/JP

先の国際調査機関による別の調査（国際・国際型又はその他）が既に実施又は請求されており、可能な限り当該調査の結果を今回の国際調査の基  
礎とすることを請求する場合に記入する。先の調査に関連する出願（若しくはその国別）又は関連する調査請求を表示することにより、当該先の調査又は請求を特定  
する。（又は広域官庁）

出願日（日、月、年）

出願番号

## 第VIII欄 照合欄

この国際出願の用紙の枚数は次のとおりである。

1. 願書 ..... 4 枚  
2. 明細書 ..... 66 枚  
3. 請求の範囲 ..... 5 枚  
4. 要約書 ..... 1 枚  
5. 図面 ..... 枚  
合計 ..... 76 枚

この国際出願には、以下にチェックした書類が添付されている。

1. ☒ 別個の記名押印された委任状  
2. ☐ 包括委任状の写し  
3. ☐ 記名押印（署名）の説明書  
4. ☐ 優先権書類（上記第IV欄の  
( )の番号を記載する）：  
5. ☐ 手数料計算用紙  
6. ☒ 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面  
7. ☐ 国際事務局の口座への振込みを証明する書面  
8. ☐ 寄託した微生物に関する書面  
9. ☐ スクレオチド及び/又はアミノ酸配列リスト  
(フレキシブルディスク)  
10. ☒ その他（例えば、優先権書類送付請求書と具体的に  
記載する）：  
優先権書類送付請求書

要約書とともに公表する図として 第 \_\_\_\_\_ 図 を提示する（図面がある場合）

## 第IX欄 提出者の記名押印

人の氏名（名称）を記載し、その次に押印する。

柳 川 泰 男

## 1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日 受理官庁記入欄

3. 国際出願として提出された書類を補充する書類又は図面であって

その後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）

4. 特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補充の期間内の受理の日

5. 出願人により特定された

国際調査機関

ISA/JP

6. ☐ 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に  
調査用写しを送付していない

2. 図面

☐ 受理された☐ 不足図面がある

## 国際事務局記入欄

記録原本の受理の日

様式PCT/RO/101（最終用紙）（1994年1月、再版1998年1月）

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
(Box PCT)  
Crystal Plaza 2  
Washington, DC 20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

|   |   |
|---|---|
| <b>Date of mailing (day/month/year)</b><br>21 April 1999 (21.04.99)               |   |
| <b>International application No.</b><br>PCT/JP98/03983                            | <b>Applicant's or agent's file reference</b><br>YY-7356               |
| <b>International filing date (day/month/year)</b><br>04 September 1998 (04.09.98) | <b>Priority date (day/month/year)</b><br>04 September 1997 (04.09.97) |
| <b>Applicant</b><br>NOMURA, Yutaka et al  |   |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
02 April 1999 (02.04.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

|  |  |
|--|--|
| <b>The International Bureau of WIPO</b><br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 | <b>Authorized officer</b><br>Sean Taylor<br>Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |
|--|--|

PCT

EP



国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

|                           |   |                         |
|---------------------------|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人<br>の書類記号 YY-7356 | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)<br>及び下記5を参照すること。 |                         |
| 国際出願番号<br>PCT/JP98/03983  | 国際出願日<br>(日.月.年) 04.09.98                               | 優先日<br>(日.月.年) 04.09.97 |
| 出願人(氏名又は名称)<br>日本ケミファ株式会社 |   |                         |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 7 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

- ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。
- ☒ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。
- ☐ この国際出願は、ヌクレオチド及び/又はアミノ酸配列リストを含んでおり、次の配列リストに基づき国際調査を行った。
  - ☐ この国際出願と共に提出されたもの
  - ☐ 出願人がこの国際出願とは別に提出したもの
  - ☐ しかし、出願時の国際出願の開示の範囲を越える事項を含まない旨を記載した書面が添付されていない
  - ☐ この国際調査機関が書換えたもの
- 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。  
 \_\_\_\_\_
- 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。
- 要約書とともに公表される図は、  
 第 \_\_\_\_\_ 図とする。☐ 出願人が示したとおりである。☒ なし  
☐ 出願人は図を示さなかった。  
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求項1-5, 9, 10の発明の化合物は公知のものであり、その発明概念は、請求項6-8, 11, 12の発明の新規な化合物という概念と異なるものであるから、請求項1-5, 9, 10の発明と請求項6-8, 11, 12の発明は単一の一般的な発明概念を形成していると認めることはできない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 6 C07D303/48, 405/12, 409/12, A61K31/335, 31/495,  
31/38, 31/415, 31/44// (C07D405/12, 213:00, 303:00)  
(C07D409/12, 303:00, 333:00) (C07D405/12, 235:00, 303:00)

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 6 C07D303/48, 405/12, 409/12, A61K31/335, 31/495,  
31/38, 31/415, 31/44// (C07D405/12, 213:00, 303:00)  
(C07D409/12, 303:00, 333:00) (C07D405/12, 235:00, 303:00)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号  |
|-----------------|---|-------------------|
| X<br>A          | WO, 97/26881, A1 (HITACHI CHEMICAL CO., LTD.)<br>31. 7月. 1997 (31. 07. 97) ファミリーなし          | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A          | EP, 771565, A (SENJU PHARMCEUTICAL CO., LTD) 07.<br>5月. 1997 (07. 05. 97)                   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A          | WO, 97/03060, A1 (千寿製薬株式会社) 30. 1月.<br>1997 (30. 01. 98) & EP, 838460, A                    | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A          | JP, 8-325282, A (日本ケミファ株式会社) 10.<br>12月. 1996 (10. 12. 96) & WO, 9630378,<br>A1 【130】、【131】 | 1-5, 9, 10<br>6-8 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 11. 98

国際調査報告の発送日

08.12.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

河野下 浩一

4 C

9 2 8 4

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

| C (続き) 関連すると認められる文献 |  |                   |
|---------------------|--|-------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*     | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号  |
| X<br>A              | J P, 8-73352, A (大正製薬株式会社) 19. 3月.<br>1996 (19. 03. 96) ファミリーなし  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 8-104683, A (武田製薬株式会社) 23. 4月.<br>1996 (23. 04. 96) & EP, 655447, A&US,<br>5556854, A   | 1-5, 9-11<br>6-8  |
| X<br>A              | J P, 6-336428, A (武田製薬株式会社) 06. 12月.<br>1994 (06. 12. 94) ファミリーなし  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 6-172211, A (ザ・マククリーン・ホスピタル・コー<br>ポレイション) 21. 6月. 1994 (21. 06. 94) &<br>EP, 580161, A  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 4-139182, A (大正製薬株式会社) 13. 5月.<br>1992 (13. 05. 92) & WO, 9206090, A<br>EP, 555479, A&US, 5281717, A  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 3-72478, A (大正製薬株式会社) 27. 3月.<br>1991 (27. 03. 91) & EP, 407017, A&US,<br>5068354, A  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 2-304075, A (大正製薬株式会社) 17. 12月.<br>1990 (17. 12. 90) ファミリーなし  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 63-310823, A (日本ケミファ株式会社) 19.<br>12月. 1988 (19. 12. 88) ファミリーなし   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 63-264525, A (日本ケミファ株式会社) 01.<br>11月. 1988 (01. 11. 88) ファミリーなし   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 63-275575, A (日本ケミファ株式会社) 14.<br>11月. 1988 (14. 11. 88) ファミリーなし   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 63-275576, A (日本ケミファ株式会社) 14.<br>11月. 1988 (14. 11. 88) ファミリーなし   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 63-183531, A (日本ケミファ株式会社) 28.<br>7月. 1988 (28. 07. 88) ファミリーなし  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 58-126879, A (日本ケミファ株式会社) 28.<br>7月. 1983 (28. 07. 83) ファミリーなし  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 57-169478, A (日本ケミファ株式会社) 19.<br>10月. 1982 (19. 10. 82) & DE, 3212882,<br>A&FR, 2503709, A&GB, 2098204, A<br>&US, 4507297, A&US, 4596803, A | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 57-72913, A (日本ケミファ株式会社) 07.<br>5月. 1982 (07. 05. 82) ファミリーなし   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A              | J P, 55-115878, A (大正製薬株式会社) 06. 9月.<br>1980 (06. 09. 80) & DE, 3000628, A&<br>GB, 2046730, A&FR, 2450256, A&US, 4<br>382889, A                  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                   |
|-----------------------|--|-------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号  |
| X<br>A                | J P, 55-35012, A (大正製薬株式会社) 11. 3月.<br>1980 (11. 03. 80) ファミリーなし   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | J P, 53-108936, A (大正製薬株式会社) 22. 9月.<br>1978 (22. 9月. 78) & DE, 2809036, A &<br>FR, 2382447, A & GB, 1595168, A & US,<br>4393228, A  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | J P, 53-108923, A (大正製薬株式会社) 22. 9月.<br>1978 (22. 9月. 78) & DE, 2809036, A &<br>FR, 2382447, A & GB, 1595168, A & US,<br>4393228, A  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | YAMAMOTO, Atsushi et al, Binding Mode of CA074, a specific<br>irreversible inhibitor, to bovine cathepsin B as determined<br>by x-ray crystal analysis of the complex, J. Biochem., 1997<br>May, Vol. 121, No. 5, pp. 974-977      | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | FENG, Ming-Hsiang et al, The binding mode of an E-64 analog<br>to the active site of cathepsin B, Protein Engineering,<br>1996, Vol. 9, No. 11, pp. 977-986  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | TURK, D. et al, Crystal Structure of Cathepsin B Inhibited<br>with CA030 at 2.0-A Resolution: A Basis for the Design of<br>Specific Epoxysuccinyl Inhibitors, Biochemistry, 1995,<br>Vol. 34, No. 14, pp. 4791-4797                | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | KORN, Andreas et al, A Convenient Synthesis of Optically Pure<br>(2R, 3R)-2, 3-Epoxysuccinyl-Dipeptides, Tetrahedron, 1994,<br>Vol. 50, No. 28, pp. 8381-8392  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | IKEDA, Hisao et al, A PROTEASE INHIBITOR, NCO-700, IMPROVES<br>THE CONTRACTILE FUNCTION IN STUNNED CANINE MYOCARDIUM,<br>Japanese Circulation Journal, 1994, Vol. 58, No. 9, PP. 713-719   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | HILL, Peter A. et al, Inhibition of Bone Resorption by<br>Selective Inactivators of Cysteine Proteinases, Journal of<br>Cellular Biochemistry, 1994, Vol. 56, No. 1, pp. 118-130   | 1-5, 9-11<br>6-8  |
| X<br>A                | INUBUSHI, Tomoko et al, Specific Assay Method for the<br>Activities of Cathepsin L-Type Cysteine Proteinases,<br>J. Biochem, 1994, Vol. 116, No. 2, pp. 282-4  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | BUTTLE, David J. et al, INHIBITION OF CARTILAGE PROTEOGLYCAN<br>RELEASE BY A SPECIFIC INACTIVATOR OF CATHEPSIN B AND AN<br>INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASES, ARTHRITIS &<br>RHEUMATISM, 1993, Vol. 36, No. 12, pp. 1709-1717 | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | Buttle, David J. et al, CA074 Methyl Ester: A proinhibitor for<br>Intracellular Cathepsin B, ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND<br>BIOPHYSICS, 1992, Vol. 299, No. 2, pp. 377-380  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | Gour-Salin, Barbara J. et al, Epoxysuccinyl Dipeptides as<br>Selective Inhibitors of Cathepsin B, J. Med. Chem., 1993,<br>Vol. 36, No. 6, pp. 720-5  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |



| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   |                   |
|-----------------------|---|-------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号  |
| X<br>A                | YAMAMOTO, Atsushi et al, Crystallization and Preliminary X-ray Study of the Cathepsin B Complexed with CA074, a Selective Inhibitor, J. Mol. Biol., 1992, Vol. 227, No. 3, pp. 924-4  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | OHSHITA, Takeyuki et al, Effects of selective inhibition of cathepsin B and general inhibition of cysteine proteinases on lysosomal proteolysis in rat liver <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> , Eur. J. Biochem., 1992, Vol. 209, No. 1, pp. 223-31                                 | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | TAWATARI, Takeo et al, Novel epoxysuccinyl peptides. A selective inhibitor of cathepsin B, <i>in vivo</i> , FEBS Lett., 1991, Vol. 280, No. 2, pp. 311-15   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | MURATA, Takeo et al, Novel epoxysuccinyl peptides. A selective inhibitors of cathepsin B, <i>in vivo</i> , FEBS Lett., 1991, Vol. 280, No. 2, pp. 307-11  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | 桜井 文雄 等、チオールプロテアーゼ阻害による再灌流障害の抑制—犬再灌流心を用いて—、北関東医学、1991、第41巻、第1号、第33-50頁  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | ICHIHARA, Kazuo et al, Effect of NCO-700, an inhibitor of protease, on lysosomal rupture in the ischemic myocardium, J. Pharm., 1991, Vol. 80, No. 3, pp. 252-4.  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | TAKANO, Hideyuki et al, Platelet Aggregation Induced by Platelet-Activating Factor Is Suppressed by Cystine Protease Inhibitor, BIOCHEMICAL MEDICINE AND METABOLIC BIOLOGY, 1991, Vol. 45, No. 1, pp. 41-47   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | TAWARA, K. et al, Effect of NCO-700, an Inhibitor of thiol protease, on reactive oxygen production by chemotactic peptide-stimulated rabbit peripheral granulocytes, Experimentia, 1988, Vol. 44, No. 4, pp. 346-7.   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | HASHIMOTO, Keitaro, CORRELATION BETWEEN THE ANTIARRHYTHMIC EFFECTS OF DRUGS ON EXPERIMENTAL VENTRICULAR ARRHYTHMIC AND THEIR CELLULAR ELECTROPHYSIOLOGICAL EFFECTS, Excerpta Med., 1987, Vol. 750 (Pharmacology), pp. 497-500   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | Chem. Abstr., Vol. 107, 1987, the abstract No. 17480, HASHIMOTO, K. et al, Antiarrhythmic effects of possible anti-ischemic drugs, Pharmacol. Res. Pract., Proc. Congr. Hung. Pharmacol. Soc., 4th, Meeting Date 1985, Vol. 1, pp. 25-31  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | HASHIMOTO, Keitaro et al, Antiarrhythmic Effects of Possible Anti-Ischemic Drugs, Yamanashi Med. J., 1986, Vol. 1, No. 1 pp. 1-10   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | TOYO-OKA, T. et al, Temporary Salvage of Ischemic Myocardium by the Protease Inhibitor Bis[ethyl(2R, 3R)-3-[(S)-methyl-1-[4-(2, 3, 4-tri-methoxy-phenyl-methyl)piperazine-1-ylcarboxyl]butyl-carbonyl]oxiran-2-carboxylate]sulfate, Arzneim.-Forsche, 1986, Vol. 36, No. 4, pp. 671-5 | 1-5, 9, 10<br>6-8 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                   |
|-----------------------|--|-------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号  |
| X<br>A                | TOYO-OKA, T. et al, Suppression of Myocardial Protein Degradation by the Protease Inhibitor Bis[ethyl(2R,3R)-3-[(S)-methyl-1-[4-(2,3,4-tri-methoxy-phenyl-methyl)piperazine-1-ylcarboxyl]butyl-carbonyl]oxiran-2-carboxylate]sulfate under Hypoxia, Arzeim.-Forsche, 1986, Vol. 36, No. 2, pp. 190-3 | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | SASHIDA, Hiroshi et al, INHIBITION WITH NCO-700, A PROTEASE INHIBITOR OF DEGRADATION OF CARDIC MYOFIBRILLAR PROTEINS DURING ISCHEMIA IN DOGS, Biochemical Pharmacology, 1985, Vol. 34, No. 21, pp. 3875-3880   | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | HAGA, Naomi, Effect of NCO-700, an Inhibitor of Protease, on Myocardial pH Decreased by Coronary Occlusion in Dogs, Pharmacology, 1985, Vol. 31, No. 4, pp. 208-217  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | HARA, Kaoru et al, Inhibition of calcium-activated neutral protease of monkey cardiac muscle by epoxysuccinic acid derivatives, Biomedical Research, 1983, Vol. 4, No. 1, pp. 121-124  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | TOYO-OKA, Teruhiko et al, Reduction of Experimentally Produced Acute Myocardial Infarction Size by a New Synthetic Inhibitor, NCO-700, Against Calcium-Activated Neutral Protease, Jpn. Heart J., 1982, Vol. 23, No. 5, pp. 829-834  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | TAMAI, Masaharu et al, Relationship between Structure and Papain Inhibitory Activity of Epoxysuccinyl Amino Acid Derivatives, Agric. Biol. Chem., 1981, Vol. 45, No. 3, pp. 675-679  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |
| X<br>A                | Chem. Abstr., Vol. 93, 1980, the abstract No. 239854, HANADA, Kazunori et al, A specific thiolprotease inhibitor, E-64 and its derivatives, Pept. Chem., 1980, Volume Date 1979, 17th, pp. 31-6  | 1-5, 9, 10<br>6-8 |

## P C T

## 国際予備審査報告


(法第12条、法施行規則第56条)  
〔PCT36条及びPCT規則70〕

REC'D 10 DEC 1999

WIPO PCT

|  |   |                         |
|--|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人<br>の書類記号 YY-7356  | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/<br>IPEA/416)を参照すること。 |                         |
| 国際出願番号<br>PCT/J P 98/03983   | 国際出願日<br>(日.月.年) 04.09.98                             | 優先日<br>(日.月.年) 04.09.97 |
| 国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>6</sup> C07D303/48, 405/12, 409/12, A61K31/335, 31/495, 31/38, 31/415, 31/44//<br>(C07D405/12, 213:00, 303:00) (C07D409/12, 303:00, 333:00) (C07D405/12, 235:00, 303:00) |   |                         |
| 出願人(氏名又は名称)<br><br>日本ケミファ株式会社  |   |                         |

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で 6 ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

|   |  |         |
|---|--|---------|
| 国際予備審査の請求書を受理した日<br>02.04.99                                      | 国際予備審査報告を作成した日<br>29.11.99   |         |
| 名称及びあて先<br>日本国特許庁 (IPEA/J P)<br>郵便番号100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官(権限のある職員)<br><br>瀬下 浩一  | 4C 9284 |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3452   |  |         |

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1-66 ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 2-5 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 1, 10-21 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☒ 請求の範囲 第 6-9 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

|                |       |            |   |
|----------------|-------|------------|---|
| 新規性 (N)        | 請求の範囲 | 1-5, 10-21 | 有 |
|                | 請求の範囲 |            | 無 |
| 進歩性 (IS)       | 請求の範囲 | 1-5, 10-21 | 有 |
|                | 請求の範囲 |            | 無 |
| 産業上の利用可能性 (IA) | 請求の範囲 | 1-5, 10-21 | 有 |
|                | 請求の範囲 |            | 無 |

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

国際調査にあげられた文献には、請求の範囲記載の式(1)において $Y^1$ と $Y^2$ とが一緒になって=Oを表すものに相当する化合物、該化合物を有効成分として含む骨疾患の治療薬、関節炎の治療薬が、記載されているが、補正後の請求の範囲1-5, 10-21に記載された発明は、上記国際調査報告にあげられた文献に記載されているものは削除されているから、上記国際調査報告にあげられた文献に記載されておらず、また、これらの文献から自明なものでもない。

12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である)であり;  $Y^1$ は、ヒドロキシル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、アセトキシ基、または炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基からなるアラルキルオキシ基であり; そして $Y^2$ は、水素原子または炭素原子数が1～10のアルキル基である; なお、上記 $R^1 \sim R^4$ の各アリール基および各複素環基は、炭素原子数が1～6のアルキル基、ヒドロキシル基、アミノ基、炭素原子数が1～6のアルキルアミノ基、合計炭素原子数が2～12のジアルキルアミノ基、炭素原子数が1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、炭素原子数が1～6のハロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、炭素原子数が2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素原子数が2～7のアルキルアミノカルボニル基、合計炭素原子数が3～13のジアルキルアミノカルボニル基、アミジノ基、およびグアニジノ基からなる群より選ばれる一もしくは二以上の置換基を有していてもよい]。

2. 式(1)の $R^1$ が、水素原子または炭素原子数が1～6のアルキル基である請求の範囲第1項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩。

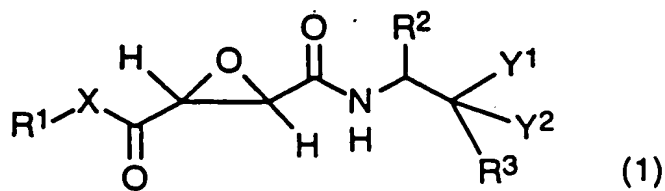
3. 式(1)の $R^2$ が、炭素原子数が1～6のアルキル基、フェニル基、もしくはベンジル基である請求の範囲第1項もしくは請求の範囲第2項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩。

4. 式(1)の $R^3$ が、水素原子または炭素原子数が6～20のアリール基である請求の範囲第1乃至3項のうちの何れかの項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩。

5. 式(1)の $X$ が、 $-O-$ である請求の範囲第1乃至4項のうちの何れかの項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩。

請求の範囲

1. (補正) 下記式 (1) で表わされるエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩：



[上記の式において、R<sup>1</sup>は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が2～10のアルケニル基、炭素原子数が2～10のアルキニル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基であり；R<sup>2</sup>は、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が2～10のアルケニル基、炭素原子数が2～10のアルキニル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基であり；R<sup>3</sup>は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が2～10のアルケニル基、炭素原子数が2～10のアルキニル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基であり；Xは、-O-または-NR<sup>4</sup>-（R<sup>4</sup>は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～

6. (削除)

7. (削除)

8. (削除)

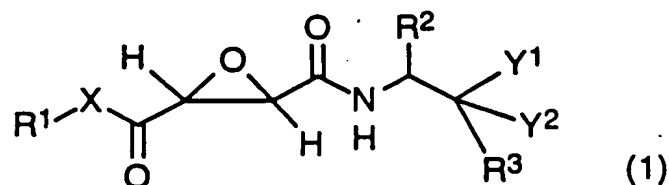
9. (削除)

10. (補正) 生理学的に許容できる塩がアルカリ金属塩である請求の範囲第1乃至5項のうちの何れかの項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体の生理学的に許容できる塩。

11. (補正) 請求の範囲第1乃至5項もしくは第10項のうちの何れかの項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩を有効成分として含む骨疾患の治療薬。

12. (補正) 請求の範囲第1乃至5項もしくは第10項のうちの何れかの項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩を有効成分として含む関節炎の治療薬。

13. (追加) 下記式(1)で表わされるエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩：





[上記の式において、 $R^1$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が2～10のアルケニル基、炭素原子数が2～10のアルキニル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基であり； $R^2$ は、イソブチル基またはイソプロピル基であり； $R^3$ は、水素原子、または炭素原子数が6～20のアリール基； $X$ は、 $-O-$ または $-NR^4-$ （ $R^4$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である）であり； $Y^1$ は、 $OR^5$ （ $R^5$ は、水素原子、炭素原子数が1～10のアルキル基、炭素原子数が6～20のアリール基、炭素原子数が6～20のアリール基と炭素原子数1～6のアルキル基とからなるアラルキル基、炭素原子数2～20のアシル基、炭素原子数が3～12の複素環基、または炭素原子数が3～12の複素環基と炭素原子数が1～6のアルキル基とからなる複素環アルキル基である）；そして $Y^2$ は水素原子であり；なお、上記 $R^5$ のアルキル基は、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素原子数が1～6のアルキルアミノ基、合計炭素原子数が2～12のジアルキルアミノ基、炭素原子数が1～6のアルコキシ基、カルボキシ基、炭素原子数が2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素原子数が2～7のアルキルアミノカルボニル基、合計炭素原子数が3～13のジアルキルアミノカルボニル基、およびグアニジノ基からなる群より選ばれる一もしくは二以上の置換基を有していてもよく、また上記 $R^1$ 、 $R^3$ 、そして $R^5$ の各アリール基および各複素環基は、炭素原子数が1～6のアルキル基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素原子数が1～6のアルキルアミノ基、合計炭素原子数が2～12のジアルキルアミノ基、炭素原子数が1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、炭素原子数が1～6のハロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、炭素原子数が2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素原子数が2～7のアルキルアミノカル

ボニル基、合計炭素原子数が3～13のジアルキルアミノカルボニル基、アミノ基、およびグアニジノ基からなる群より選ばれる一もしくは二以上の置換基を有していてもよい】。

14. (追加) 式(1)のR<sup>1</sup>が、水素原子または炭素原子数が1～6のアルキル基である請求の範囲第13項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩。

15. (追加) 式(1)のXが、-O-である請求の範囲第13項もしくは第14項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩。

16. (追加) 生理学的に許容できる塩がアルカリ金属塩である請求の範囲第13乃至15項のうちのいずれかの項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体の生理学的に許容できる塩。

17. (追加) 請求の範囲第13至16項のうちの何れかの項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩を有効成分として含む骨疾患の治療薬。

18. (追加) 請求の範囲第13乃至16項のうちの何れかの項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩を有効成分として含む関節炎の治療薬。

19. (追加) 下記の化合物のうちのいずれかであるエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩：

(2S, 3S) - 3 - [ [ 1 - (S) - ベンゾイル - 3 - メチルブチル ] カルバモイル ] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル；

(2S, 3S) - 3 - [ [ 1 - (S) - ベンゾイル - 2 - メチルプロピル ] カルバモイル ] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル；

(2 S, 3 S) - 3 - [ [ 1 - (S) - (ベンゾイルアミノ) メチル - 3 - メチルブチル ] カルバモイル ] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル ;

(2 S, 3 S) - 3 - [ [ 1 - (S) - (2 - メチル - 2 - プロベニルオキシ) メチル - 3 - メチルブチル ] カルバモイル ] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル

(2 S, 3 S) - 3 - [ [ 1 - (S) - (ヘキサノイルアミノ) メチル - 3 - メチルブチル ] カルバモイル ] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル ;

(2 S, 3 S) - 3 - [ [ 1 - (S) - (N - ベンジル - N - メチルアミノ) メチル - 3 - メチルブチル ] カルバモイル ] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル ;

(2 S, 3 S) - 3 - [ [ 1 - (S) - (N - ヘキシル - N - メチルアミノ) メチル - 3 - メチルブチル ] カルバモイル ] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル。

20. (追加) 請求の範囲第19項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩を有効成分として含む骨疾患の治療薬。

21. (追加) 請求の範囲第19項に記載のエポキシコハク酸アミド誘導体またはその生理学的に許容できる塩を有効成分として含む関節炎の治療薬。

71/1

6-18X1  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

5060, 1624

09/ 508026 PCT

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

|   |   |  |
|---|---|--|
| Applicant's or agent's file reference<br>YY-7356  | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |  |
| International application No.<br>PCT/JP98/03983   | International filing date (day/month/year)<br>04 September 1998 (04.09.98)  | Priority date (day/month/year)<br>04 September 1997 (04.09.97) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>C07D 303/48, 405/12, 409/12, A61K 31/335, 31/495, 31/38, 31/415, 31/44 // (C07D 405/12, 213:00, 303:00)(C07D 409/12, 303:00, 333:00)(C07D 405/12, 235:00, 303:00) |   |  |
| Applicant<br>NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.   |   |  |

|   |  |
|---|--|
| <p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>6</u> sheets.</p>   |  |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p> |  |

|  |  |
|--|--|
| Date of submission of the demand<br>02 April 1999 (02.04.99) | Date of completion of this report<br>29 November 1999 (29.11.1999) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP                      | Authorized officer   |
| Facsimile No.  | Telephone No.  |

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP98/03983

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages 1-66, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages 2-5, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages 1,10-21, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☒ the claims, Nos. 6-9
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/JP 98/03983

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

|                               |        |            |     |
|-------------------------------|--------|------------|-----|
| Novelty (N)                   | Claims | 1-5, 10-21 | YES |
|                               | Claims |            | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims | 1-5, 10-21 | YES |
|                               | Claims |            | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-5, 10-21 | YES |
|                               | Claims |            | NO  |

### 2. Citations and explanations

Documents in the international search report disclose compounds corresponding to compounds represented by Formula (1) in the claims when Y<sup>1</sup> and Y<sup>2</sup> together represent =O, and to remedies for bone diseases and arthritis which include a said compound as an active ingredient. However, as amended, the inventions disclosed in Claims 1-5 and 10-21 exclude the compounds disclosed in the documents cited in the international search report, and therefore they are not disclosed in the above-mentioned documents cited in the international search report, nor are they obvious from these documents.